

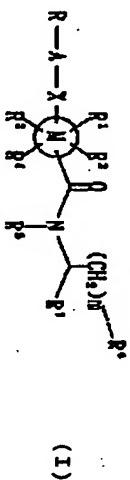
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

世界知的所有権機関
国際出願局

(51) 国際特許料額 C07C 23/60, 27/90/08, C07D 21/1/34, 241/04, 295/08, 295/10, 263/58, 211/06, A61K 31/215, 31/445, 31/495	PCT/JP96/02305	(11) 国際公開番号 WO97/08133
(22) 国際出願日 1996年3月15日(13.03.96)		(43) 国際公開日 1997年3月6日(06.03.97)
(30) 本明細書データ 1995年9月22日(22.09.95)	JP 特許平7/13655 出願人(米国を除くすべての指定国について) 日本たばこ産業株式会社(ニコ・リップ) 〒102 東京都港区赤坂二丁目二八番一号 Tokyo, (JP)	(31) 授与国 AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, ES, PT, GR, HU, IL, IS, KE, KG, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, UA, UG, US, UZ, VN, AR, DE, M, RE, L, S, MW, SD, SZ, UG, NL, PT, SE, DA, P, BE, CH, DE, DK, ES, PT, GR, HU, IL, LU, MC, MR, NE, SN, TD, TO,

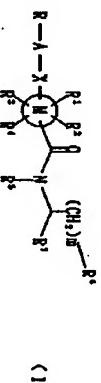
(32) 著者等
著者等 : および
著者等 / 出願人 (米国についてのみ)
森田 駿一(HARUTA, Junichi)[JP/JP]
佐久間和也(SAKAMOTO, Kazuhiko)[JP/JP]
渡部良成(WATANABE, Yoshihiko)[JP/JP]
日本たばこ産業株式会社 医薬品研究所内 Osaka, (JP)
(4) 代理人
弁護士 高島 一(TAKASHIMA, Hajime)
〒544 大阪府大阪市中央区平野町三丁目5番5号 (浪木ビル)
Osaka, (JP)



(54) Title: AMIDE COMPOUNDS AND USE OF THE SAME
(54) 説明の名称 アミド化合物及びその用途

(57) 要約

一般式 (I) :



[Rはアミノ基等；Aはアルキレン基等；XはO、S等；Mはアリーレン基等；R'、R''、R'''、R''''はH、水酸基等；R''はH、アルキル基等；nは0～6の整数；R'は置換されていてもよいアリール基等；R''はH、置換されていてもよいアルキル基等]で表されるアミド化合物又はその薬学的に許容される酸付加盐及びこれを有効成分とする医薬。該アミド化合物は、IL-8、IL-1、IL-6、TNF- α 、GM-CSF等の炎症に直接的又は間接的に関与するサイトカインに対して優れた抑制作用を示し、リウマチ性疾患、痛風による關節炎等の予防又は治療に有用である。

PCTに添付して公開される際の記述をパンフレット第一回PCT出願用紙に記載するために使用されるコード	
AL	アルキル
AM	アミノ
AT	アリール
AZ	アゼチル
BB	ビス(2-メチルエチル)
BR	ブロモ
CB	カルボキシル
CC	カルボキシルアセチル
CR	カルボキシル
CY	カルボキシル
CCG	カルボキシルアクリル
CCN	カルボキシルアセト
CNC	カルボキシル
CNN	カルボキシル
CU	カルボキシル
CU2	カルボキシル
CU3	カルボキシル
DE	ジシアノ
DK	デキサメタゾン
EE	エチオラン
EL	エチル
LL	リソチド
LC	リソチドチア
LR	リソチドラム
LTS	リソチド
LS	リソチド
SD	セド
SE	セドチア
SL	セドチア
PL	フルクト
PT	フルクト
RO	フルクト
SDS	セドチア
SED	セドチア
SG	セドチア
SLG	セドチア
SLN	セドチア
SNK	セドチア
SZ	セドチア
SD	セドチア
SO	セドチア
SGC	セドチア
SNZ	セドチア
SDZ	セドチア
SDA	セドチア
SDG	セドチア
SDN	セドチア
SDZ	セドチア
TD	トリコタニン
TM	トリコタニン
TR	トリコタニン
TRC	トリコタニン
TRD	トリコタニン
UC	ウロコナゲ
UCG	ウロコナゲ
UCN	ウロコナゲ
UCN2	ウロコナゲ
UUS	ウロコナゲ
V2	ウロコナゲ

明細書

アミド化合物及びその用途

「技術分野」

本発明は、インターロイキン-8 (IL-8)、インターロイキン-1 (IL-1)、インターロイキン-6 (IL-6)、腫瘍壞死因子 (TNF- α)、GM-CSF 等の炎症に直接的又は間接的に関与するサイトカインに対して優れた抑制作用を示す新規化合物、及び該化合物を含んでなる医薬、例えば抗炎症剤に関する。

「背景技術」

炎症とは異物、病原菌等の排除や、損傷を受けた組織の修復をして起こる生体の防御反応の一つである。炎症刺激を受けると、まず微小循環系の反応、特に血管の透過性の亢進が起こる。この血管の透過性の亢進には、ケミカルメディエーターやサイトカインが重要な役割を担っている。それに引き続い、好中球の遊走、浸潤、活性化が起こり、炎症局所で異物、病原菌の食食やケミカルメディエーターの放出により炎症反応が惹起される。好中球に引き続き、マクロファージの遊走、局所への集積が起こり、活性化されたマクロファージは、好中球とともに異物、病原菌、組織の崩壊産物などを食食し、種々のサイトカインを產生する。その後、病原菌や異物、損傷を受けた組織が除去され、組織が再構築されると炎症は終息を迎える。以上は正常な反応としての炎症であるが、アレルギーや自己免疫疾患（慢性關節リウマチや全身性エリテマトーデス等）では、異常な免疫反応の結果、炎症が遷延したり、強い全身症状の出現を伴う。

多くのサイトカインが炎症反応の各局所で重要な役割を担っているが、例えば

炎症局所への白血球の浸潤には、白血球の遊走、血管内皮細胞との接着、血管壁の通過が必要であるが、この現象には IL-1、TNF- α 、IL-8 等が関与しており、IL-1、TNF- α や IL-8 で好中球が活性化され、リソゾーム酵素の放出や活性酵素、アロスタグランジンの產生等が起こり、炎症が惹起される。IL-1、TNF- α 、IL-8 等は循環中に移行すると、肝臓に關いて急

性期炎症蛋白 (CRP、SAA 等) の產生を誘導したり、骨髓に作用して、好中球や血小板の増加を引き起こす。慢性關節リウマチ (RA) 等結合組織の炎症では、IL-1、TNF- α が線維芽細胞や破骨細胞を活性化し、プロスタグランジンやコラゲナーゼの產生を誘導するといわれている (Hebio, 11 (2), 18-23, 1994)。

このように、IL-1 や TNF- α は炎症反応の各局面で中心的役割を担っている。

ところで IL-8 は、末梢血單球、組織マクロファージのみならず、ナチュラルキラー細胞として知られる大顆粒リンパ球 (large granular lymphocytes, LGL)、T リンパ球や種々の組織・細胞 (線維芽細胞、血管内皮細胞、皮膚角化細胞等) によっても產生される。その際、產生刺激物質としては、LPS、PH A、PSK (*Coriolus versicolor* 由來蛋白結合性多糖体、クレスチン) 等のマイトオーダー・レクチンや、IL-1、TNF- α 等のサイトカインが挙げられる。

これらの細胞の多くは、通常的にはほとんど IL-8 を產生しないが、上記のごとき IL-8 產生刺激物質によって刺激されると 2-4 時間以内に、未刺激時に比べ 100 倍を越える IL-8 を產生する。例えば、ヒト末梢血单核球を PSK で刺激すると、1 時間以内に IL-8 mRNA が誘導され、3 時間後に IL-8 mRNA 量はピークに達し、その後、漸減減少する。IL-8 mRNA 誘導に伴い、培地中に好中球遊走能を有する IL-8 蛋白が刺激 3 時間後に検出され、漸時増加する。IL-1、TNF- α 刺激による IL-8 mRNA 誘導の時間経過も同様である。IL-8 は、活性化マクロファージ等が產生する蛋白分解酵素に対して著しく安定である。

更に、IL-8 の生物活性について述べるなら、IL-8 は *in vitro* において、好中球に対して走化性亢進作用、脱颗粒作用、レスピラトリーバースト (respiratory burst) 誘導作用、リソゾーム酵素放出誘導作用、未刺激若しくは刺激

ては走化性亢進作用、B細胞に対してはIL-4によるIgE産生抑制作用、好塞性基球に対しては走化性亢進作用、ヒスタミン・ロイコトリエン放出誘導作用等を有している。また、in vivoにおいては、好中球・リンパ球の浸潤誘導作用その他、好中球増多症誘導作用、血管透過性の增强作用、好中球依存性関節滑膜破壊作用を有している(臨床免疫、25(8), 1013-1020, 1993)。

上記のとおり、IL-8は好中球に対して様々な作用を有しているが、好中球以外にもリンパ球、好塞性基球、単球、角化細胞、メラノーマ細胞等にも作用することがわかってきており、その生物活性、標的細胞は他のサイトカインと同様、特に多様であることがわかっている。

一方、in vivoにおいてIL-8は、皮内注射により好中球、リンパ球の注射部位への浸潤をもたらし、また局所リンパ節へのリンパ球のホーミング(Homing)を増加させることが知られている。静脈若しくは腹腔注射により、末梢血中の好中球数を著しく増加させ、大量投与により肺胞等の破壊を起こすことも知られている。また、IL-8のラビット関節腔内投与により、大量の好中球浸潤を伴う関節滑膜の破壊がみられることが知られている。以上のこととは、IL-8が強い炎症誘発作用をin vivoでも有することを示唆するものである。

上記のとおり、IL-8は好中球走化性亢進作用の他にも様々な作用を有し、更には痛風やリウマチ性の關節炎においてその関節液中にIL-8が検出されていること、乾酪等の皮膚炎の場合においてその皮膚片からIL-8が検出されていること、或いは喘息の場合においてその末梢血单核球がIL-8様走化性因子を産生していること、また成人呼吸窮迫症候群(adult respiratory distress syndrome, ARDS)の原因の一つと考えられる敗血症においてもその末梢血中にIL-8が検出されている事実からして、IL-8は炎症をはじめとした様々な疾患に関与していることは明らかである。

それ故、このようなIL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 等の炎症に関するサイトカインを抑制する物質が得られるなら、それら物質は慢性關節リウマチ等のリウマチ性疾患、痛風による關節炎、全身性エリトマトーデス、乾酪・

腫瘍症・アトピー性皮膚炎等の皮膚疾患、気管支脹息、気管支炎・ARDS・びまん性間質性肺炎等の呼吸器疾患、炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病)、潰瘍肝炎を含む急性・慢性肝炎、急性・慢性系球体腎炎、腎孟腎炎、ペーチェット病・vogt-小柳・原田病等に伴うぶどう膜炎、地中海熱(多発性硬膜炎)、心筋梗塞等の循環疾患、敗血症に伴う全身循環不全や多臓器不全等に代表される好中球の浸潤を伴う非感染性、感染性疾患等に対する新しいタイプの治療薬として極めて有益である。とりわけ新しい作用機序の抗炎症剤としての有効性が期待される。

このような技術背景のもとに、最近、IL-8等の炎症性サイトカイン阻害活性を有する化合物の報告がなされている。例えば、特表平7-503017号公報にはサイトカイン阻害剤として4-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-5-(4-ビリジル)イミダゾール等のイミダゾール誘導体が、特表平7-503018号公報にはサイトカイン阻害剤として1-(4-ビリジル)-2-(4-フルオロフェニル)-4-フェニルイミダゾール等のビリジル置換イミダゾール誘導体が、特開平3-34859号公報にはサイトカイン阻害活性を有するナフタレンメタンアミノ誘導体が開示されている。しかしながら、これら刊行物には本発明化合物を示唆する記載はない。

更に、炎症性疾患等に関与する蛋白分解酵素阻害活性を有する化合物の報告もなされている。例えば、特開平4-330094号公報にはIL-1等の前炎症性変化を誘発するトロンビン等のセリンプロテアーゼ阻害剤としてt-ブチルオキシカルボニル-トリメチルシリル-A1a-Pro-NH-CH((CH₂)_nN₊)₃-B-ビナンソオールが開示されている。また、特公平7-53705号公報にはN-(トランス-4-アミノメチルジクロヘキシルカルボニル)-L-フェニルアラニン4-アセチルアリド等のフェニルアラニン誘導体が開示されている。しかしながら、同公報にはフェニルアラニンの一方にアミノ基を、他方には4-アミノメチル-6-員環-カルボニル基を有することを特徴とするものであり、しかも蛋白分解酵素阻害剤に開示するものであって、本発明のごとき炎症性サイトカ

イソ産生抑制剤に関するものではない。

本発明の目的は、IL-8、IL-1、TNF- α 、IL-6等の炎症性サイトカインの産生及び遊離を抑制する新規な選択的抗炎症剤になり得る化合物を提供することにある。

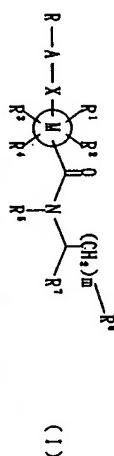
また本発明の目的は、該化合物を含む医薬を提供することにある。

「発明の開示」

本発明者らは、上記目的を達成するために綴り研究を行った結果、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は次に示す通りである。

(1) 一般式(1)：



(式中、R1はR \cdot ；R \cdot で置換されたアルコキシ基；R \cdot で置換されたアルキルチオ基；R \cdot で置換されたアルキルアミノ基；置換されていてもよい異業合併芳香族質素環基；又は水素基(ここで、R \cdot はアミノ基、グアニジノ基、アミノ基、カルバモイル基、ウレド基、チオウレド基、ヒドラジノ基、ヒドライド基、ノカルボニル基又はイミノ基(これらの基は、低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる)を表し、

R \cdot 、R \cdot 、R \cdot 、R \cdot は同一又は異なって、水素原子；水酸基；ハロゲン原子；

水酸基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されててもよいアルキル基；アルコキシ基；メルカブト基；アルキルチオ基；アルキル基、アリール基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシル基；アルコキシカルボニル基；アリールオキシカルボニル基；アシル基；又は-O-COO-R \cdot ；ここで、R \cdot はアミノ基、アルコキシカルボニル基、アシルオキシ基、アリール基、アリールオキシカルボニル基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アシル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基又はハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基(ここで、アミノ基は低級アルキル基又はアシル基で置換されていてもよい)；置換されていてもよいアルコキシ基；置換されていてもよいアリール基；置換されていてもよいシクロアルキル基；置換されていてもよいアリールオキシ基；置換されていてもよいアラルキルオキシ基；置換されていてもよいアルキルチオ基；又は置換されていてもよいアリールチオ基を示す)を表し、

R \cdot は水素原子；硫黄原子；-NR \cdot -；-SO \cdot -；-SO \cdot ；-CR \cdot R \cdot -；-C=CR \cdot ；-C≡C-；-COO-；-OCO-；-NR \cdot SO \cdot ；-NR \cdot SO \cdot ；-NR \cdot COO-；-NR \cdot COO-；-NR \cdot COO-；-OOC-NR \cdot -；-NH-CO-NH-；-NH-CS-NH-；-NH-C(=NH)-NH-；

窒素原子、硫黄原子又は硫素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する2価の芳香族質素環基；又はシクロアルキレン基(ここで、R \cdot は水素原子；アルキル基；シクロアルキル基；アリール基；アラルキル基；又はアミノ保護基を、R \cdot 、R \cdot は同一又は異なって、水素原子；アルキル基；シクロアルキル基；アリール基；又はアラルキル基を示す)を表し、Mはアリーレン基；シクロアルキレン基；又は硫素原子、硫黄原子又は硫素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有し、かつ結合環を形成してもよい2価の複素環基を表し、

R \cdot 、R \cdot 、R \cdot 、R \cdot は同一又は異なって、水素原子；水酸基；ハロゲン原子；

R'は置換されていてもよいアリール基；置換されていてもよいシクロアルキル基；置換されていてもよい低級アルキル基；置換されていてもよい低級アルキルチオ基；低級アルキル基、アリール基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基；又は置換されていてもよく、かつ塩素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する置換基を表し、R'は水素原子；置換されていてもよいアルキル基；置換されていてもよいアリール基；置換されていてもよく、かつ置換基を有する芳香族置換基；又は-CO(Y)；R'（ここで、Yは置換原子；硫黄原子；-NR¹¹-；又は-NR¹¹-SO₂-；R¹¹は水素原子；アルキル基；アラルキル基；水酸基；アルコキシン基；アリール基；又はアミノ保護基を示す）を、pは0又は1を。

R¹¹は水素原子；水酸基、アルコキシン基、アルコキシアルコキシン基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、カルボキシル基、塩素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する置換基又はアミノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基（ここで、アミノ基はアルキル基、アリール基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよい；置換されていてもよいアルケニル基；置換されていてもよいアルキニル基；置換されていてもよいシクロアルキル基；置換されていてもよく、かつ置換原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する置換基；又はシクロアルキレン基（ここで、R¹¹は水素原子；低級アルキル基；アラルキル基；又はアミノ保護基を、R¹¹、R¹¹は同一又は異なって、水素原子；低級アルキ基；又はアラルキ基；又はアミノ基を示す）を表す）で表される。

Mはアリーレン基；シクロアルキレン基；又は置換原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有し、かつ結合環を形成してもよい2価の置換基を示す。

R'、R'、R'、R'は同一又は異なって、水素原子；水酸基；ハログン原子；水酸基、低級アルコキシン基又はハログン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級アルキル基；低級アルコ基；メルカブト基；低級アルキル基；低級アルキ基；アラル基；又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシル基；低級ア

R¹¹はR¹¹；R¹¹で置換されたアルコキシン基；R¹¹で置換されたアルキルチオ基；R¹¹で置換されたアルキルアミノ基；又は低級アルキル基又はアミノ保護基で置換されていてもよい置換含有非芳香族置換基（ここで、R¹¹はアミノ基、グアニジノ基、アミジノ基、カルバモイル基、ウレイド基、チオウレイド基、ヒドラジノ基、ヒドラジノカルボニル基又はイミノ基（これらの基は、低級アルキル基、アラル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよい）である）を示す。

Aは鎖中に1以上の二重結合又は三重結合を有していてもよい直鎖又は分岐状のアルキレン基；又は单結合を示す。

Xは酸素原子；硫黄原子；-NR¹¹-；-SO₂-；-SO₂-；-SO₂-；

-CR¹¹R¹¹-；-C=C-；-C≡C-；-CO-；-COO-；-OOC-；-NR¹¹CO-；-CONR¹¹-；-NR¹¹SO₂-；-SO₂NRR¹¹-；-CS-；-COS-；-O-CO-O-；-NR¹¹-COO-；-OOC-NR¹¹-；-NH-CO-NH-；

-NH-CS-NH-；-NH-C(=NH)-NH-；鹽素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する2価の芳香族置換基；又はシクロアルキレン基（ここで、R¹¹は水素原子；低級アルキ基；アラル基；又はアミノ保護基を、R¹¹、R¹¹は同一又は異なって、水素原子；低級アル基；又はアラル基；又はアミノ基を示す）を示す。

Mはアリーレン基；シクロアルキレン基；又は置換原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有し、かつ結合環を形成してもよい2価の置換基を示す。

R'、R'、R'、R'は同一又は異なって、水素原子；水酸基；ハログン原子；水酸基、低級アルコ基又はハログン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級アル基；低級アルコ基；メルカブト基；低級アル基；低級アル基；低級アル基；アラル基；又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシル基；低級ア

ルコキシカルボニル基；アリールオキシカルボニル基；アシル基；又は
-O-CO-R¹¹¹（ここで、R¹¹¹はアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、
アソルオキシ基、アラルキルオキシ基、アラルキルオキシカルボニル基、アシル
基、低級アルコキシ基又はカルボキシル基から選ばれる置換基で置換されていても
よい低級アルキル基（ここで、アミノ基は低級アルキル基で置換されていても
よい）；低級アルコキシ基；低級アルキル基、カルボキシル基又はベンジルオキ
シカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアリール基；又は置
換されていてもよいシクロアルキル基を示す）を示す。

R¹は水素原子；ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基；置換され
ていてもよいアラルキル基；又はアミノ保護基を示す。

mは0又は1～6から選ばれる整数を示す。

R¹はアリール基；シクロアルキル基；又は窒素原子、硫黄原子又は酸素原子
から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する複素環基（ここで、アリール基、シ
クロアルキル基及び空素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘ
テロ原子を有する複素環基は、低級アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、低級ア
ルコキシ基、アミノ基、カルボキシル基又は低級アルコキシカルボニル基から選
ばれる置換基で置換されていてもよい）を示す。

R¹は水素原子；水酸基、低級アルコキシ基、メルカブト基、低級アルキル
オ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基又はアミノ基から選ばれる
置換基で置換されていてもよい；低級アルキル基；低級アルキル基；又はアミノ基
から選ばれる少なくとも1つの記号が、下記定義を満足するもので
あることを特徴とする(1)記載のアミド化合物又は薬学的に許容される疊付加塩。
R是R¹¹¹；R¹¹¹で置換されたアルコキシ基；又は低級アルキル基又はアミノ保
護基で置換されていてもよい塗素含有非芳香族複素環基（ここで、R¹¹¹はアミ
基、グアニジノ基、アミジノ基又はカルバモイル基（これらのは、低級アルキ
ル基又はアミノ保護基で置換されていてもよい）である）を示す。

Aは直鎖のアルキレン基；又は単結合を示す。

Xは酸素原子；硫黄原子；-NR¹¹¹-；-CR¹¹¹R¹¹¹-；-COO-；
-OOC-；-NR¹¹¹CO-；-CONR¹¹¹-；-NR¹¹¹SO₂-；
-SO₂NR¹¹¹-；又は酸素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以
上のヘテロ原子を有する芳香族複素環基；又は-CO(Y')，R¹¹¹（ここで、Y'は酸
素原子；硫黄原子；-NR¹¹¹-；又は-NR¹¹¹-SO₂-；R¹¹¹は水素原
子；低級アルキル基；アラルキ基；水酸基；低級アルコキシ基；又はアミノ保
護基を示す）を、pは0又は1を、R¹¹¹は水素原子；水酸基、低級アルコキシ
基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アシルオ
キシ基、カルボキシル基、酸素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以

上のヘテロ原子を有する複素環基又はアミノ基から選ばれる置換基で置換されて
いてもよいアルキル基（ここで、アミノ基は低級アルキル基、アラルキル基又は
アミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよい）；低級アルキル基で
置換されていてもよいシクロアルキル基；低級アルキル基、ハロゲン原子、アミ
ノ基、カルボキシル基、水酸基又は低級アルコキシ基から選ばれる置換基で置換
されていてもよいアリール基；アラル基；低級アルキル基、ハロゲン原子、
アミノ基、カルボキシル基、水酸基又は低級アルコキシ基から選ばれる置換基で
置換されていてもよく、かつ塗素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個
以上のヘテロ原子を有する複素環基；アダマンチル基；又はシクロアルキリデン
アミノ基を示す）を示す。

(3) 一般式(1)においてR、A、X、M、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、m、
R⁶又はR⁷から選ばれる少なくとも1つの記号が、下記定義を満足するもので
あることを特徴とする(1)記載のアミド化合物又は薬学的に許容される疊付加塩。

R是R¹¹¹；R¹¹¹で置換されたアルコキシ基；又は低級アルキル基又はアミノ保
護基で置換されていてもよい塗素含有非芳香族複素環基（ここで、R¹¹¹はアミ
基、グアニジノ基、アミジノ基又はカルバモイル基（これらのは、低級アルキ
ル基又はアミノ保護基で置換されていてもよい）である）を示す。

Aは直鎖のアルキレン基；又は単結合を示す。

子；水酸基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されてもよい低級アルキル基；低級アルコキシ基；又は-O-CO-R¹¹¹¹（ここで、R¹¹¹¹はアミノ基、アシルオキシ基又はアラカルキルオキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級アルキル基（ここで、アミノ基は低級アルキル基で置換されていてもよい）；低級アルコキシ基；低級アルキル基で置換されていてもよいアリール基；又はシクロアルキル基を示す）を示す。

R'は水素原子；低級アルキル基；又はアミノ保護基を示す。

mは1を示す。

R'はアリール基；又はシクロアルキル基（ここで、アリール基及びシクロアルキル基は、ハロゲン原子又は水酸基で置換されていてもよい）を示す。

R'は水素原子；水酸基又は低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルキル基；低級アルキル基で置換されていてもよく、かつ窒素原子、破壊原子又は硫素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する芳香族複素環基；又は-CO(Y')，R¹¹¹¹（ここで、Y'は硫素原子；破壊原子；又はアミノ保護基を示す）を、(R¹¹¹¹は水素原子；低級アルキル基；水酸基；又はアミノ保護基を示す）を、pは0又は1を、R¹¹¹¹は水素原子；水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、窒素原子、破壊原子又は硫素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する複素環基又はアミノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基（ここで、アミノ基は低級アルキル基、アラカル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよい）；低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル基；ハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基；アラカル基；低級アルキル基で置換されていてもよく、かつ窒素原子、破壊原子又は硫素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する複素環基；アダマンチル基；又はシクロアルキリデンアミノ基を示す）を示す。

(4) 一般式(I)においてR、A、X、M、R¹、R²、R³、R⁴、m、R'又はR'から選ばれる少なくとも1つの記号が、下記定義を満足するもので

あることを特徴とする(1)記載のアミド化合物又は薬学的に許容される種付加剤。Rはアミノ基；アミノ基で置換された低級アルコキシ基；低級アルキル基で置換されていてもよいビペラジニル基；又は低級アルキル基で置換されていてもよいビペリジル基（ここで、アミノ基は低級アルキル基で置換されていてもよい）を示す。

Aは直鎖のアルキレン基を示す。

Xは酸素原子；破壊原子；-NH-；又は-CH₂-を示す。

Mはアリーレン基を示す。

R'、R¹、R²、R³、R⁴は同一又は異なって、水素原子；水酸基；ハロゲン原子；又は-O-CO-R¹¹¹¹（ここで、R¹¹¹¹はアミノ基、アシルオキシ基又はベンジルオキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級アルキル基；又は低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル基を示す）を示す。

R'は水素原子を示す。

mは1を示す。

R'はフェニル基を示す。

R'は-COO-R¹¹¹¹（ここで、R¹¹¹¹は水素原子；水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アシルオキシ基、ビペラジニル基、又は低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基；低級アルキル基で置換されていてもよいシクロヘキシル基；アラカル基；低級アルキル基で置換されていてもよいビペリジル基；アダマンチル基；又はシクロヘキシリデンアミノ基を示す）を示す。

(5) Mがフェニレン基である(4)記載のアミド化合物又は薬学的に許容される種付加剤。

(6) R'が-COO-R¹¹¹¹（ここで、R¹¹¹¹は低級アルキル基；又は低級アルキル基で置換されていてもよいシクロヘキシル基を示す）である(4)記載の

アミド化合物又は薬学的に許容される酸付加塩。

(7) Xが酸素原子又は $-CH_2-$ である(4)記載のアミド化合物又は薬学的に許容される酸付加塩。

(8) R'がフェニル基であり、かつmが1である(4)記載のアミド化合物又は薬学的に許容される酸付加塩。

(9) Rが低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、低級アルキル基で置換されていてもよいビペラジニル基、又は低級アルキル基で置換されていてもよいビペリジル基である(4)記載のアミド化合物又は薬学的に許容される酸付加塩。

(10) R'、R''、R'、R'が同一又は異なって、水素原子；水酸基；ハロゲン原子；又は $-O-CO-R^{11\dots}$ （ここで、R^{11\dots}は低級アルキル基又はフェニル基を示す）である(4)記載のアミド化合物又は薬学的に許容される酸付加塩。

(11)一般式(I-a)



(式中、RはR'、R'で置換されたアルコキシ基；R、R'で置換されたアルキルチオ基；R、R'で置換されたアルキルアミノ基；置換されていてもよい窒素含有非芳香族環基；又は水酸基（ここで、R'はアミノ基、グアニジノ基、アミジノ基、カルバモイル基、ウレайд基、チオウレайд基、ヒドラジノ基、ヒドラジノカルボニル基又はイミノ基（これらの基は、低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、シクロアルキル基、アラル基、アリール基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよい）である）を表し、R'、R''、R'、R'は同一又は異なって、水素原子；水酸基；ハロゲン原子；水酸基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基；アルコキシ基；メルカブト基；アルキルチオ基；アルキル基、アリール基、アラル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシル基；アルコキシカルボニル基；アリールオキジカルボニル基；アシル基；又は $-O-CO-R^{11\dots}$ （ここで、R^{11\dots}はアミノ基、アルコキシカルボニル基、アシルオキシ基、アリールオキジカルボニル基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アシル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基又はハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基（ここで、アミノ基は低級アルキル基又はアシル基で置換されていてもよい）；置換されていてもよいアルコキシ基；置換されていてもよいアリール基；置換されていてもよいシクロアルキル基；置換されていてもよいアリールオキシ基；置換されていてもよいアラル基；又は置換されていてもよいアリールチオ基（アリールチオ基を示す）を表す）で表されるカルボン酸化合物。

(12)一般式(I-a)においてR、A、X、M、R'、R''、R'又はR'から

選ばれる少なくとも1つの記号が、下記定義を満足するものであることを特徴とする(1)記載のカルボン酸化合物。

Rはアミノ基；アミノ基で置換された低級アルコキシ基；低級アルキル基で置換されていてもよいビペラジニル基；又は低級アルキル基で置換されていてもよいビペリジル基（ここで、アミノ基は低級アルキル基で置換されていてもよい）を示す。

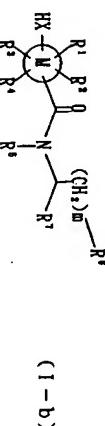
Aは直鎖のアルキレン基を示す。

Xは酸素原子；硫黄原子；-NH-；又は-CH₂-を示す。

Mはアリーレン基を示す。

R'、R''、R'、R'は同一又は異なって、水素原子；水素基；ハロゲン原子；又は-O-CO-R'''（ここで、R'''はアミノ基、アシルオキシ基又はペンジルオキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級アルキル基；又は低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル基を示す）を示す。

(13)一般式 (I - b)



(式中、Xは酸素原子；硫黄原子；-NR'-；-SO-；-SO₂-；-CR'R''-；-C=C-；-C≡C-；-CO-；-COO-；-OOC-；

-NR'CO-；-CONR'-；-NR'SO₂-；-SO₂NR'-；-CS-；-COS-；-O-CO-O-；-NR'-COO-；-OOC-NR'-；-NH-CO-NH-；-NH-CS-NH-；-NH-C(=NH)-NH-；豊富原子；硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する2価の芳香族酸素環基；又はシクロアルキレン基（ここで、R'は水素原子；アルキル基；シクロアルキル基；アリール基；アラルキル基；又はアミノ保護基を、

R'、R''は同一又は異なって、水素原子；アルキル基；シクロアルキル基；アリール基；又はアラルキル基を示す）を表し、Mはアリーレン基；シクロアルキレン基；又は豊富原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有し、かつ結合環を形成してもよい2価の酸素環基を表し、

R'、R''、R'、R'は同一又は異なって、水素原子；水素基；ハロゲン原子；水酸基；低級アルコキシ基又はハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基；アルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換され基、アリール基；アリール基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシル基；アルコキシカルボニル基；アリールオキシカルボニル基；アシル基；又は-O-CO-R'''（ここで、R'''はアミノ基、アルコキシカルボニル基、アシルオキシ基、アリール基、アリールオキシ基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシ基、アシル基、低級アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アシル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基又はハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基（ここで、アミノ基は低級アルキル基又はアシル基で置換されていてもよい）；置換されていてもよいアルコキシ基；置換されていてもよいアリール基；置換されていてもよいシクロアルキル基；置換されていてもよいアリールオキシ基；置換されていてもよいアルキルチオ基；又は置換されていてもよいアリールチオ基を示す）を表し、

R'は水素原子；ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基；置換されていてもよいアラルキル基；又はアミノ保護基を表し、mは0又は1～6から選ばれる整数を表し、R'は置換されていてもよいアリール基；置換されていてもよいシクロアルキル基；置換されていてもよい低級アルキ基；置換されていてもよい低級アルコ基；置換されていてもよい低級アルキルチオ基；低級アルキ基、アリール基、

PCT/JP96/02305

アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されててもよいアミノ基；又は置換されていてもよく、かつ置換原子、置換原子又は置換原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する置換環基を表し、
R'は水素原子・置換されていてもよいアルキル基・置換されていてもよいアリ

子；又は $-O-CO-R_{111\cdots}$ (ここで、 $R_{111\cdots}$ はアミノ基、アシルオキシ基又はベンジルオキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級アルキル基；又は低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル基を示す) を示す。

一
ル基：置換されていてもよく、かつ置換原子、被置換原子又は置換原子から選ばれることのできる個数のヘテロ原子を有する基質^{1) 2) 3) 4)} (Y) R¹¹

これは「を示す」

(ここで、Yは酸素原子・硫黄原子： $-NR^{\prime\prime}-$ ；又は $-NR^{\prime\prime}-SO_2-(R^{\prime\prime})-$ は水素原子・アルキル基・アラルキル基・水酰基・アルコキシ基・アリール基・

$$R' \text{-} COO \text{-} R''$$

又はアミノ保護基を示す)を、

コキシ基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アルキルオキシ基、ビペラジニル基、又は低級アルキル基で置換されていてもよいア

R¹は水素原子、水酸基、アルコキシ基、アルコキシアルコキシ基、アルコキシ

で置換されてもよいシクロヘキシル基；アラルキル基；低級アルキル基で置換されていてもよいビペリジル基；アダマンチル基；又はシクロヘキシリデンア

れる置換基で置換されてもよいアルキル基(ここで、アミノ基はアルキル基

(15) 薬学的に評容される坦体及び (1)～(10)のいずれかに配載のアミド化合物又はその薬学的に評容される錠剤加塩を含んでなる医薬組成物。

ニル基：置換されてもよいシクロアルキル基；置換されてもよいアリーリ基、置換されてもよいアセチル基。

(17) (1)～(10)のいずれかに記載のアミド化合物又はその墨学的に併記される酸付加塩を有効成分とする炎症性サイトカイン産生抑制剤。

アグマンチル基；又はシクロアルキリテニアミノ基を示す)を表す)で表される。

本明細書において、各機器の定義は次の通りである。

(4)-般式(1-b)においてX、M、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、m、R⁷又はR⁸から選ばれる少なくとも1つの記号が、下記定義を満足するものであることを特徴とする(13)記載のアミド化合物。

「アルコキシ基」とは、既解説1-26回の回頭文は分段状のアルコキシ基を意味し、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、アブトキシ基、イソアブトキシ基、sec-アブトキシ基、tert-アブトキシ基、ベントキシ基、イソベントキシ基、ネオベンチルオキシ基、tert-ベントキシ基、イソベントキシ基、ヘキシルオキシ基、ノリヘキシルオキシ基、ナヘヘキシルオキ

R' 、 R'' 、 R''' 、 R'''' は同一又は異なって、水素原子・水酸基・ハロゲン原子を有する。

置換したものであって、具体的にはフルオロメチル基、クロロメチル基、プロモメチル基、ジフルオロメチル基、ジクロロメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、ジフルオロエチル基、ジクロロエチル基、ベンタトリフルオロエチル基、トリクロロエチル基、フルオロプロピル基等が挙げられる。好ましくは、フルオロメチル基、クロロメチル基、ジフルオロメチル基、ジクロロメチル基、トリフルオロメチル基である。

「シクロアルキル基」とは、炭素数3～7個のシクロアルキル基を意味し、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。好ましくは炭素数5又は6個のシクロアルキル基であり、具体的にはシクロペンチル基、シクロヘキシル基である。

「アラルキル基」とは、アルキル基にアリール基が置換したものであって、具体的にはベンツル基、トリチル基、フェニチル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルブチル基、ナフチルメチル基等が挙げられる。好ましくはベンツル基、フェニチル基である。

「アラルキヨキシ基」とは、前記のごときアラルキル基を有するアラルキヨキシ基であり、具体的にはベンツルヨキシ基、ベンズヒドリルヨキシ基、トリチルヨキシ基、フェニチルヨキシ基、3-フェニルブロビルヨキシ基、4-フェニルブチルヨキシ基、ナフチルメチルヨキシ基等が挙げられる。好ましくはベンツル基、フェニチル基である。

「アラルキルヨキシカルボニル基」とは、前記のごときアラルキル基を有するアラルキルヨキシカルボニル基であり、具体的にはベンツルヨキシカルボニル基、トリチルヨキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソブロポキシカルボニル基、tert-ブロトキシカルボニル基、ベンチルヨキシカルボニル基、イノベンチルヨキシカルボニル基、ジクロヘキシルヨキシカルボニル基、2-クロロエトキシカルボニル基、2-ヨードエトキシカルボニル基、2-トリクロロ-tert-ブロトキシカルボニル基、ベンズヒドリルヨキシカルボニル基、フェニチルヨキシカルボニル基、3-フェニルブロビルヨキシカルボニル基、4-フェニルブチルヨキシカルボニル基、ナフチルヨキシカルボニル基等が挙げられる。好ましくはベンツルヨキシカルボニル基、フェニチルヨキシカルボニル基である。

「アリールオキシ基」とは、前記のごときアリール基を有するアリールオキシ基であり、具体的にはフェノキシ基、ナフチルオキシ基等が挙げられる。「アリールオキシカルボニル基」とは、前記のごときアリール基を有するアリールオキシカルボニル基であり、具体的にはフェノキシカルボニル基、ナフチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

「アリールチオ基」とは、前記のごときアリール基を有するアリールチオ基であり、具体的にはフェニルチオ基、ナフチルチオ基等が挙げられる。

「アミノ保護基」とは、通常用いられる保護基であり、アミノ基を諸反応から保護するものであれば特に限界はない。具体的にはホルミル基、アセチル基、ブロピオニル基、ブチル基、オキサリル基、スクシニル基、ビバロイル基、2-クロロアセチル基、2-ブロモアセチル基、2-ヨードアセチル基、2-2-ジクロアセチル基、2-2-2-トリクロロアセチル基、2-2-2-トリフルオロアセチル基、フェニルアセチル基、フェニキシアセチル基、ベンゾイル基、4-クロロベンゾイル基、4-メトキシベンゾイル基、4-ニトロベンゾイル基、ナフチルカルボニル基、アダマンチルカルボニル基、フタロイル基等のアシル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソブロポキシカルボニル基、tert-ブロトキシカルボニル基、ベンチルヨキシカルボニル基、イノベンチルヨキシカルボニル基、ジクロヘキシルヨキシカルボニル基、2-クロロエトキシカルボニル基、2-ヨードエトキシカルボニル基、2-トリクロロ-tert-ブロトキシカルボニル基、ベンズヒドリルヨキシカルボニル基、ビス-(4-メトキシフェニル)メトキシカルボニル基、フェニシルヨキシカルボニル基、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル基、2-トリフェニルシリルエトキシカルボニル基、フルオレニル-9-メトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基；ビニルヨキシカルボニル基、2-ブロベニルヨキシカルボニル基、2-クロロ-2-ブロベニルヨキシカルボニル基、3-メトキシカルボニル-2-ブロベ

テニレン基、アタジエニレン基、ベンテニレン基、ベンタジエニレン基、ヘキセニレン基、ヘキサジエニレン基、ヘキサトリエニレン基、ヘブテニレン基、ヘブタジエニレン基、ヘブタトリエニレン基、オクテニレン基、オクタジエニレン基、オクタトリエニレン基、オクタメチレン基等が挙げられる。詳しくは直頭のアルキレン基であり、具体的にはメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ベンタメチレン基、ヘキサメチレン基、ヘブタメチレン基、オクタメチレン基、ノナメチレン基、デカメチレン基、ビニレン基、プロペニレン基、ベンチニレン基、アタジエニレン基、ベンテニレン基、ベンタジエニレン基、ヘキセニレン基、ヘキサジエニレン基、ヘキサトリエニレン基、ヘブテニレン基、ヘブタジエニレン基、ヘブタトリエニレン基、オクテニレン基、オクタジエニレン基、オクタトリエニレン基、オクタメチレン基、ヘキセニレン基、ヘキサジエニレン基、ヘキサトリエニレン基、ヘブタメチレン基、ヘブタトリエニレン基、オクテニレン基、オクタジエニレン基、オクタトリエニレン基、オクタメチレン基等の供素数1～8個の直頭のアルキレン基である。

ニオキシカルボニル基、2-メチル-2-プロペニルオキシカルボニル基、2-ブチニルオキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル基、シンナミルオキシカルボニル基等のアルケニルカルボニル基、2-クロロベンジルオキシカルボニル基、3-クロロベンジルオキシカルボニル基、3-5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、2-ニトロベンジルオキシカルボニル基、4-ニトロベンジルオキシカルボニル基、2-ニトロ-4、5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル基、3、4、5-トリメトキシベンジルオキシカルボニル基、エチレンビス(ジメチルシリル)基、エチレンビス(ジメチルシリル)基等のアルキレンビス(ジアルキルシリル)基；トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；エチルオキシカルボニル基、エチルオカルボニル基、ブチルオカルボニル基、tert-ブチルオカルボニル基等のアルキルオカルボニル基；ベンジルオカルボニル基等のアラカルキルオカルボニル基；ジフェニルオキシカルボニル基等のアラカルキルオキシカルボニル基；トリメチルシリル基、ジフェニルホスホリル基、ジベンジルホスホリル基、ジ-4-ニトロベンジルホスホリル基、フェノキシフェニルホスホリル基等のホスホリル基；ジエチルホスフィニル基、ジフェニルホスフィニル基等が挙げられる。

「鎮中に1以上の二重結合又は三重結合を有していてもよい直鎖又は分岐状のアルキレン基」とは、炭素数1～10個の直鎖又は分岐状の鎮中に1以上の二重結合又は三重結合を有していてもよいアルキレン基を意味し、具体的にはメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、トトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、ヘプタメチレン基、オクタメチレン基、ノナメチレン基、デカメチレン基、ジメチルメチレン基、ジエチルメチレン基、ブロヒレン基、メチルエチレン基、エチルエチレン基、ブロヒルエチレン基、イソブロヒルエチレン基、メチルペントエチレン基、エチルヘキサメチレン基、ジメチルエチレン基、メチルトリエチレン基、ジメチルトリメチレン基、ビニレン基、ブロベニレン基、ブ

ン環の2価の芳香族複素環基である。特に好ましくはオキサジアゾール環、チアジアゾール環、トリアゾール環の2価の芳香族複素環基である。

「シクロアルキレン基」とは、炭素数3～7個のシクロアルキレン基、即ち2価のシクロアルキル基を意味し、具体的にはシクロプロビレン基、シクロブチレン基、シクロヘプテン基、シクロヘキシン基、シクロヘプチレン等が挙げられる。好ましくは炭素数5又は6個のシクロアルキレン基であり、具体的にはシクロヘキシン基、シクロヘキシン基である。

「アリーレン基」とは、具体的にはフェニレン基、ナフチレン基、アントリレン基、フェナントリレン基、ビフェニレン基等が挙げられる。好ましくはフェニレン基、ナフチレン基、ビフェニレン基である。

「莢葉原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有し、かつ結合環を形成してもよい2価の複素環基」とは、具体的にはジオキサン環、ジチオール環、ピロリン環、モルホリン環、オキサン環、ビペラジン環、ビペリジン環、ピロリン環、イミダゾリジン環、イミダゾリン環、ビラゾリジン環、ピラゾリン環、チャトリアゾール環、テトラゾール環、オキサジアゾール環、チアジアゾール環、トリアゾール環、イソオキサゾール環、オキサゾール環、チアゾール環、イミダゾール環、ピラゾール環、ピロール環、フラン環、チオフェン環、テトラジン環、トリアジン環、ピラジン環、ビリジン環、ビリミジン環、ピリジン環、フロイリオキサゾール環、イミダゾチアゾール環、チエノイソチアゾール環、チエノチアゾール環、シクロベンタビラゾール環、ピロロピロール環、チエノチオフェン環、チャトリオキビリミジン環、チアソロチアソジン環、チャソロビリミジン環、オキサソロビリミジン環、ベンゾオキサゾール環、ベンゾイソチアゾール環、ベンゾチアゾール環、イミダゾビラジン環、ブリン環、ピラソロビリミジン環、イミダゾリジン環、ベンゾイミダゾール環、インダゾール環、ベンゾオキサチオール環、ベンゾチオール環、インドリン環、インドリジン環、インドリン環、イソインドリン環、フロビリミジン環、フロビリジン環、ベ

ンゾフラン環、イソベンゾフラン環、チエノビリミジン環、チエノビリジン環、ベンゾチオフェン環、シクロヘンタオキサジン環、シクロヘンタフラン環、ベンゾオキサジン環、ベンゾチアジン環、キナゾリン環、ナフチリン環、キノリン環、イソキノリン環、ベンゾピラン環、ピリドビリダン環、ピリドビリミジン環等の2価の複素環基が挙げられる。好ましくはピペラジン環、ピベリジン環、ベンゾオキサゾール環、ベンゾイソチアゾール環、ベンゾチアゾール環、ベンゾイミダゾール環の2価の複素環基である。

「アルコキシカルボニル基」とは、炭素数2～7個の直鎖又は分岐状のアルコキジカルボニル基を意味し、具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンチルオキシカルボニル基、イソベンチルオキシカルボニル基、ネオベンチルオキシカルボニル基、tert-ベンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、イソヘキシルオキシカルボニル基、ネオヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられる。好ましくは炭素数2～5個の直鎖又は分岐状のアルコキシカルボニル基であり、具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基である。

「低級アルコキシカルボニル基」とは、炭素数2～5個の直鎖又は分岐状のアルコキジカルボニル基を意味し、具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基等が挙げられる。好ましくはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基である。

「アシル基」とは、具体的にはホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ビバロイル基、カブ

イル基、イソカブロイル基、アクリロイル基、プロピオロイル基、メタクリロイル基、クロトノイル基、イソクロトノイル基、ベンゾイル基、ナフトイル基、トルオイル基、ヒドロアトロボイル基、アトロボイル基、シンナモイル基、フロイル基、クリセロイル基、トロボイル基、ベンジロイル基、サリチロイル基、ニソニル基、パニロイル基、ペラトロイル基、ビペロニロイル基、プロトカテオイル基、ガロイル基等が挙げられる。好ましくはホルミル基、アセチル基、アセチル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、インバレリル基、ビロビオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ビバロイル基、ベンゾイル基、ナフトイル基である。

シ基、プロトカテオキルオキシ基、ガロイルオキシ基等が挙げられる。好ましくはホルミルオキシ基、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ヒバロイルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、ナフトイルオキシ基である。

R'における「窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる」1個以上のヘテロ原子を有する複素環基」とは、窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する3~7員の複素環基を意味し、具体的にはアツリジニル基、オキシラニル基、アセチル基、アセチジニル基、オキセタニル基、チアツリジン基、チアツリル基、テトラツリル基、ジチアツリル基、オキサツアツリル基、チ

アジアゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ジオキソラニル基、ピロリ基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ジオキソラニル基、ピロリ基、ピロリジニル基、ピロリジニル基、フラン基、チエニル基、テトラジニル基、ジチアジアジニル基、チアジアジニル基、トリアジニル基、モルホリニル基、モルホリノ基、オキサジニル基、チアソニル基、ビペラジニル基、ビラジニル基、ビリダジニル基、ピリミジニル基、ビペリジル基、ビペリシノ基、ビリジル基、ビラニル基、チオピラニル基、ジオキセビニル基、ジアゼビニル基、アゼビニル基等が導かれる。好ましくは5又は6員の葉環環基であり、具体的にはチアトリアゾリル基、テトラゾリル基、ジチアゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ジオキソラニル基、ピロリ基、ピロリジニル基、フラン基、チエニル基、テトラジニル基、ジチアジアジニル基、チアジアジニル基、トリアジニル基、モルホリニル基、モルホリノ基、オキサジニル基、チアソニル基、ビペラジニル基、ピラジニル基、ビリジニル基、チオピラニル基、チオピラニル基、ビペリジル基、ビペリシノ基、ビリジル基である。

「芳香族複素環基」とは、藍素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する5又は6員の芳香族複素環基を意味し、具体的にはテトラゾリル基、オキサツアゾリル基、チアツアゾリル基、トリアツアゾリル基、オキサツリル基、イソオキサツリル基、チアツリル基、イソチアツリル基、イミダツリル基、ピラツリル基、ピロリル基、フランニル基、チエニル基、テトラジニル基、トリアジニル基、ピラジニル基、ヒドロトリジニル基、ヒドロピリジニル基等が挙げられる。好ましくは5員の芳香族複素環基であり、具体的にはテトラゾリル基、オキサツアゾリル基、チアツアゾリル基、トリアツアゾリル基、オキサツリル基、イソオキサツアゾリル基、チアツアゾリル基、トリアツアゾリル基、イミダツアゾリル基、イミダツリル基等が挙げられる。

ピラゾリル基、ピロリル基、フラン基、チエニル基である。特に好ましくはオキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアジアゾリル基である。

アルコキシルコキシル基」とは、炭素数1～6個の直鎖又は分歧状のアルキル基に、炭素数1～6個の直鎖又は分歧状のアルコキシ基が置換したもの之意。

シブトキシ基、プロボキシブトキシ基、イソプロボキシブトキシ基、ブトキシブトキシ基、イソブトキシブトキシ基、sec-ブトキシブトキシ基、tert-ブトキシブトキシ基である。

ルホリノ基、オキサジニル基、チアジニル基、ビペラジニル基、ビラジニル基、
ピリダジニル基、ピリミジニル基、ビペリジル基、ビペラジニル基、ピラジニル基、
ピラニル基、チオピラニル基、ジオキサセビニル基、ジアゼビニル基、アゼビニ
ル基等が挙げられる。好ましくは5又は6員の複素環基であり、具体的にはチア
トリアゾリル基、テトラゾリル基、ジチアゾリル基、オキサジアゾリル基、チア
ジアゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾ
リル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ビラゾリル基、ジオキソラニル基、
ヒロリル基、ヒロリジニル基、フラン基、チエニル基、テトラジニル基、ジチ
アジアジニル基、チアジアジニル基、トリアジニル基、モルホニニル基、モルホ
リノ基、オキサジニル基、チアジニル基、ビペラジニル基、ビラジニル基、ビリ
ダジニル基、ピリミジニル基、ビペリジル基、ビリジル基、ビラ
ニル基、チオピラニル基であり、特に好ましくはビロリル基、ビペラジニル基、
ビペリジル基、ビペリジン基、ビリジル基である。

R₁における「置換原子、被置換原子又は離散原子から選ばれる」個以上のヘテロ原子を有する置換基」とは、置換原子、被置換原子又は離散原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する3～7員の置換基を意味し、具体的にはアソリル基、オキシラニル基、アゼチル基、アゼチジニル基、オキセタニル基、チニル基、オキシラニル基、アゼチル基、アゼチジニル基、オキセタニル基、チニル基、オキサゾリル基、テトラゾリル基、シチアゾリル基、オキサジアゾリル基、チアゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ジオキシラニル基、ビロリル基、ビロジニル基、フラン基、チエニル基、テトラジニル基、チアジアジニル基、チアジアジニル基、トリアジニル基、モルホリニル基、モ

「ヘキセニル基、ヨーヘキセニル基、4-ヘキセニル基等が挙げられる。 「アルキニル基」とは、炭素数2～6個の直鎖又は分岐状のアルキニル基を意味し、具体的にはプロパルギル基、2-ブチニル基、1-メチル-2-ブチニル基、2-ベンチニル基、1-メチル-3-ベンチニル基、1-メチル-4-ベンチニル基、1-ヘキシニル基、5-ヘキシニル基等が挙げられる。

「シクロアルキリデンアミノ基」とは、具体的にはシクロプロピリデンアミノ基、シクロブチリデンアミノ基、シクロベンチリデンアミノ基、シクロヘキシリデンアミノ基、シクロヘプチリデンアミノ基等が挙げられる。好ましくはシクロベンチリデンアミノ基、シクロヘキシリデンアミノ基である。

Rにおける置換されたアルコキシ基の「アルコキシ基」とは、係数 n ～6個の直鎖又は分岐状のアルコキシ基を意味し、具体的にはメトキシ基、エトキシ基・プロポキシ基、イソブロボキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ベンチルオキシ基、イソベンチルオキシ基、ネオベンチルオキシ基、tert-ベンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、ネオヘキシルオキシ基等が挙げられる。好ましくは直鎖のアルコキシ基であり、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ベンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基である。特に好ましくは炭素数1～4個の直鎖のアルコキシ基であり、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基である。

「置換されていてもよく、かつ鎖中に1以上の二重結合又は三重結合を有していともよい直鎖又は分岐状のアルキレン基」の「置換されていてもよい」とは、1個以上の置換基で置換されていてもよいことを意味し、具体的には前述のハロゲン原子・水酸基・前述の低級アルキル基、前述のハロゲン化低級アルキル基、前述のシクロアルキル基、前述のアラルキル基、前述のアリール基又は前述のアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基・前述の低級アルコキシン基・前述のアラルキル基・前述のシクロアルキル基等である。

6個の直鎖又は分岐状のアルキルチオ基を意味し、具体的にはメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソブロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*s*-ec-*p*チルチオ基、*t*-er-*t*-*p*チルチオ基、ベンチルチオ基、イソベンチルチオ基、ネオベンチルチオ基、*t*-er-*t*-ベンチルチオ基、ヘキシルチオ基、イソヘキシルチオ基、ネオヘキシルチオ基等が挙げられる。好ましくは直鎖のアルキルチオ基であり、具体的にはメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基、ベンチルチオ基、ヘキシルチオ基である。特に好ましくは炭素数1～4個の直鎖のアルキルチオ基であり、具体的にはメチルチオ基、エチルチオ基、ブロピルチオ基、ブチルチオ基である。

「置換されていてもよい塗装含有非芳香族樹脂環基」の「置換されていてもよい」とは、1～3個の置換基により置換されていてもよいことを意味し、該置換基は同一又は異なるてもよく、また置換基の位置は任意であって特に限定されものではない。具体的には前述の低級アルキル基；前述のハログン化低級アルキル基；前述のシクロアルキル基；前述のアラルキル基；前述のアリール基；前述のアミノ保護基等が挙げられる。好ましくは低級アルキル基、アミノ保護基である。

R₁)における「置換されていてもよいアリール基」、「置換されていてもよいシクロアルキル基」、「置換されていてもよいアリールオキシ基」、「置換されていてもよいアラルキルオキシ基」及び「置換されていてもよいアリールチオ基」、「置換されていてもよい」の「置換されていてもよい」とは、環上に1～3個の置換基を有していてもよいことを意味し、該置換基は同一又は異なっていてもよく、また置換基の位置は任意であって特に限定されるものではない。具体的には前述の低級アルキル基；前述のハロゲン原子；前述の低級アルコキシ基；前述のアルキルチオ基；前述の低級アルキル基又は前述のアシル基で置換されていてもよいアミノ基；カルボキシ

ル基；前述のアルコキシカルボニル基；前述のアシル基；前述のアシルオキシ基；前述のアリール基；前述のアリールオキシ基；前述のアリールチオ基；前述のアリールオキシカルボニル基；前述のアラルキルオキシ基；前述のアラルキルオキシカルボニル基；前述のアラルキルオキシカルボニル基等である。好ましくは低級アルキル基；アミノ基；低級アルコキシカルボニル基であり、特に好ましくは低級アルキル基。

R' における「置換されていてもよいアラルキル基」の「置換されていてもよい」とは、アリール基上に1～3個の置換基を有していてもよいことを意味し、

該置換基は同一又は異なっていてもよく、また置換基の位置は任意であって特に限定されるものではない。具体的には前述の低級アルキル基；前述の低級アルキル基；前述のアシル基；前述の低級アルキル基又は前述のアシル基で置換されてもよいアミノ基；前述のアルコキシカルボニル基；前述のアリールオキシカルボニル基；前述のアリールオキシ基；前述のアルキルチオ基；前述のアリールチオ基；前述のアリールオキシカルボニル基；前述のアリールチオ基；カルボキシル基；前述のアルコキシカルボニル基；前述のアリールチオ基；カルボキシル基；カルバモイル基；メチルスルホニル基；エチルスルホニル基；イソプロピルスルホニル基等のアルキルスルホニル基である。

R' における「置換されていてもよい低級アルキル基」、「置換されていてもよい低級アルコキシ基」及び「置換されていてもよい低級アルキルチオ基」の「置換されていてもよい」とは、1個以上の置換基により置換されていてもよいことを意味し、該置換基は同一又は異なっていてもよく、また置換基の位置は任意であって特に限定されるものではない。具体的には前述の低級アルキル基；前述のハロゲン原子；水酸基；前述のアルコキシ基；前述のアリールオキシ基；前述の低級アルキル基又は前述のアシル基で置換されていてもよいアミノ基；メルカブト基；前述のアルキルチオ基；前述のアリールチオ基；カルボキシル基；前述のアルコキシカルボニル基；カルバモイル基；メチルスルホニル基；エチルスルホニル基；イソプロピルスルホニル基等のアルキルスルホニル基；メチルスルフィニル基；エチルスルホニル基；イソプロピルスルホニル基等のアルキルスルフィニル基；フェニルスルホニル基等のアリールスルホニル基；前述のハロゲン化低級アルキル基；スルファモイル基；シアノ基；ニトロ基等である。好ましくはハロゲン原子；水酸基；アルコキシ基；アミノ基；カルボキシル基；

ルキルスルフィニル基；フェニルスルホニル基等のアリールスルホニル基；前述のハロゲン化低級アルキル基；スルファモイル基；シアノ基；ニトロ基等である。好ましくはハロゲン原子；水酸基；アルコキシ基；アミノ基；カルボキシル基；

アルコキシカルボニル基である。

R' における「置換されていてもよいアリール基」、「置換されていてもよいシクロアルキル基」及び「置換されていてもよい、かつ置換原子、置換原子又は置換原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する置換環基」の「置換されていてもよい」とは、1個以上の置換基により置換されていてもよいことを意味し、該置換基は同一又は異なっていてもよく、また置換基の位置は任意であって特に限定されるものではない。具体的には前述の低級アルキル基；前述のハロゲン原子；水酸基；前述のアルコキシ基；前述のアリールオキシ基；前述の低級アルキ

ル基又は前述のアシル基で置換されていてもよいアミノ基；メルカブト基；前述のアルキルチオ基；前述のアリールチオ基；カルボキシル基；前述のアルコキシカルボニル基；前述のアリールチオ基；カルボキシル基；カルバモイル基；メチルスルホニル基；エチルスルホニル基；イソプロピルスルホニル基等のアルキルスルホニル基；メチルスルフィニル基；エチルスルホニル基；イソプロピルスルホニル基等のアルキルスルフィニル基；カルボキシル基；アルコキシカルボニル基；アミノ基；ニトロ基等である。好ましくは低級アルキル基；ハロゲン原子；水酸基；アルコキ

シ基；アミノ基；カルボキシル基；アルコキシカルボニル基；アミノ基；ニトロ基等である。好ましくは低級アルキル基；ハロゲン原子；水酸基；アルコキシ基；アミノ基；カルボキシル基；アルコキシカルボニル基；アミノ基；ニトロ基等である。好ましくは低級アルキル基；メチルスルホニル基；エチルスルホニル基；イソプロピルスルホニル基等のアルキルスルホニル基；メチルスルフィニル基；エチルスルホニル基；イソプロピルスルホニル基等のアルキルスルフィニル基；カルボキシル基；前述の低級アルコキシ基；メルカブト基；前述の低級アルキルチオ基；カルボキシル基；前述の低級アルコキシ基；メルカブト基；前述の低級アルキル基又は前述のアシル基で置換されていてもよいアミノ基；ハ

ロゲン原子等である。好ましくは水酸基；ハロゲン原子；低級アルコキシ基であ

る。

R' における「置換されていてもよいアリール基」及び「置換されていてもよく、かつ塩素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する芳香族置換基」の「置換されていてもよい」とは、現上に1～3個の置換基を有していてもよいことを意味し、該置換基は同一又は異なっていてもよく、また置換基の位置は任意であって特に限定されるものではない。具体的には前述の低級アルキル基；前述の低級アルコキシ基；メルカブト基；前述の低級アルキルチオ基；カルボキシル基；前述の低級アルコキシカルボニル基；前述の低級アルキ基又は前述のアシル基で置換されていてもよいアミノ基；ハログン原子等である。好ましくは水酸基；低級アルキル基；ハロゲン原子；低級アルコキシ基；アミノ基；カルボキシル基である。

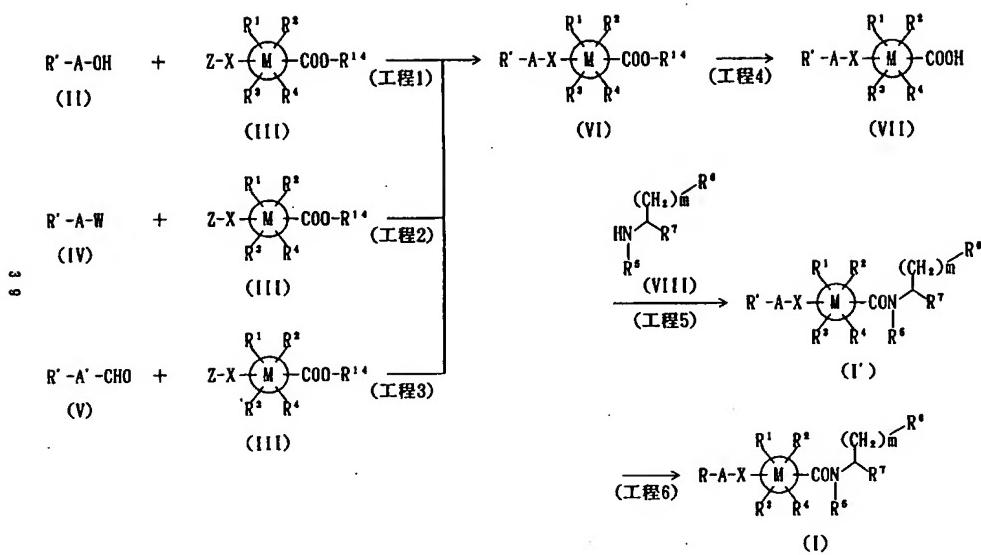
R'' における「置換されていてもよいアルケニル基」及び「置換されていてもよいアルキニル基」の「置換されていてもよい」とは、1個以上の置換基により置換されていてもよいことを意味し、該置換基は同一又は異なっていてもよく、また置換基の位置は任意であって特に限定されるものではない。具体的には水酸基；前述のアルコキシ基；カルボキシル基；前述のアルコキシカルボニル基；前述のアシルオキシ基；前述のアルキ基、前述のアリール基、前述のアラルキ基又は前述のアミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基等である。好ましくは水酸基；アルコキシ基；カルボキシル基；アシルオキシ基である。

R''' における「置換されていてもよいアラルキ基」の「置換されていてもよい」とは、アリール基上に1～3個の置換基を有していてもよいことを意味し、該置換基は同一又は異なっていてもよく、また置換基の位置は任意であって特に

限定されるものではない。具体的には前述の低級アルキル基；前述の低級アルコキシ基；前述のアシル基；前述の低級アルキ基又は前述のアシル基で置換されていてもよいアミノ基；前述のアルコキシカルボニル基；前述のアリールオキシカルボニル基；前述のアリールオキシ基；前述のアルキルチオ基；前述のアリール基；前述のアリール基；前述のハロゲン原子等である。好ましくは低級アルキ基；低級アルコキシ基；ハロゲン原子である。

一般式(1)で示される本発明化合物は、例えば下記の方法により合成することができるが、本発明化合物の合成方法はこれらに限定されるものではない。

該置換基は同一又は異なっていてもよく、また置換基の位置は任意であって特に限定されるものではない。具体的には水酸基；前述の低級アルコキシ基；メルカブト基；前述の低級アルキルチオ基；カルボキシル基；前述の低級アルコキシカ



3 9

(式中、 R' は水酸基保護基又はアミノ保護基で保護された R 基、より具体的には R 。 $:R$ で置換されたアルコキシ基； R で置換されたアルキルチオ基； R で置換されたアルキルアミノ基；置換されていてもよい莖素含有非芳香族複素環基；又は水酸基〔ここで、 R はアミノ基、グアニジノ基、アミジノ基、カルバモイル基、ウレイド基、チオウレイド基、ヒドログリコルボニル基、ヒドログリコルボニル基又はイミノ基（これららの基は、低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよい〕である）であって、さらに水酸基保護基又はアミノ保護基で置換された基（但し、 R がジメチルアミノ基、N-メチルビペラジニル基又はN-メチルビペリジル基等の場合においては、 R を保護しておく必要がないので R' は R そのものを意味する）を表し、 R'^4 は、メチル基、エチル基、tert-ブチル基、アリル基、フェニル基、ベンジル基、トリクロロエチル基、p-ニトロベンジル基、トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、メトキシメチル基、2-トリメチルシリルエチル基等のカルボキシ保護基を表し、 W はハロゲン原子を表し、 A' は A 基の端のメチレンが1つ欠如した基を表し、 Z は水素原子又は X を活性化する置換基（例えば、トリフェニルホスホニウム基、トリフェニルホスホネット基、アリールスルホニル基等）を表し、 A 、 X 、 M 、 m 、 R 、 R' 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 は前記と同様である）

(工程1)

化合物(VI)は、化合物(II)と化合物(III)とを、トリフェニルホスフィン、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリエチルホスフイン、アリシン酸トリフェニル、アリシン酸トリメチル、アリシン酸トリエチル等とアソジカルボン酸ジイソプロピル、アソジカルボン酸ジエチル、アソジカルボン酸ジクロヘキシル等と組み合わせた縮合剤の存在下、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジク

ロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、氷冷下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

この方法は、特にXが酸素原子、硫黄原子である場合に好適である。

また、化合物(VI)は下記の方法により合成することもできる。

(工程2)

化合物(VI)は、化合物(IV)と化合物(III)とを、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウム、炭酸ナトリウム、カリウム、セリウム、メタルリチウム等の塩基存在下、水素ガスにて接触還元させることにより合成することができる。

この方法は、特にXが硫黄原子、酸素原子である場合に好適である。

また、Xが-SO₂-、-SO₃-の場合、上記工程1又は工程2で得られた対応するスルフィドを過酸化水素、過酢酸、メタ過ヨウ素酸塩、メタクロロ過安息香酸、硝酸アシル、四酸化二窒素等の酸化剤で酸化することにより合成することができる。

更に、化合物(VI)、特にXが-NR¹-、-CR¹R¹⁰-である場合には下記の方法によても合成することができる。

(工程3)

化合物(VI)は、化合物(V)と化合物(III)とを、必要に応じて適当な塩基(例えば、リチウムジソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラン、カリウムヘキサメチルジシラン、n-ブチルリチウム、カリウムtert-ブチトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化ナトリウム、エタノール、ジメチルホルムアミド、エターネル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジソプロピルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジソプロピルエーテル等)の存在下、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、エターネル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジソプロピルエーテル等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、氷冷下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

(工程4)

化合物(VII)は、化合物(VI)をナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属の水酸化物若しくは炭酸塩、1, 5-ジアザビンクロ(4, 3, 0)ノン-5-エン、1, 8-ジアザビンクロ(5, 4, 0)ウンデカ-7-エン等の塩基、又は塩酸、臭化水素酸、硫酸、塩化水素、臭化水素、フッ化水素、酢酸、トリフルオロ酢酸等の塩基存在下、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、トルエン、キシレン等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中、氷冷下乃至加温下で反応させると、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、エターネル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、酢酸等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、白金黒、酸化白金、バラジウム黒、酢化バラジウム、バラジウム炭素、ラネニッケル等の金属触媒存在下、水素ガスにて接触還元させるか、又はテトラエチルアンモニウムフロライド、テトラヒドロアンモニウムフロライド等の4級アンモニウムフロライドの存在下、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、氷冷下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

(工程5)

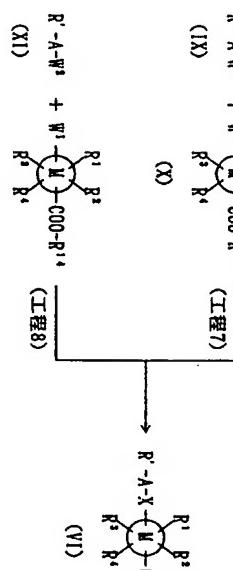
化合物(I')は、化合物(VII)と化合物(VIII)とを、1-エチル

-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボツイミド・塩酸塩 (WSC·HCl)、ジシクロヘキシルカルボツイミド (DCC)、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA)、カルボニルジイミダゾール (CDI) 等の結合剤にて、必要に応じて 1-ヒドロキシベンソトリアゾール (HOBT)、ヒドロキシスクシニミド (HOSu)、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボン酸イミド (HONB) 等の活性化剤存在下、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキド、四塩化炭素、トルエン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、氷冷下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。但し、化合物 (VIII) が例えば塩酸塩等の場合は、この反応はトリエチルアミン、N-メチルモルホリソ、4-ジメチルアミノビリジン等の塩基の存在下で行ってよい。また、R' が-C(=O)NH₂、-CH₂OH 等の水酸基を有する基の場合は、化合物 (VI) (1') として、予めその水酸基が保護されたものを用いる。

(工程 6)

R' における水酸基保護基又はアミノ保護基の脱離工程であって、適宜公知の方法を採用すればよい。例えば、R' におけるアミノ保護基が Boc (tert-ブチトキシカルボニル基) である場合は、化合物 (I') を塩酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタノスルホン酸、塩化水素-ジオキサン、塩化水素-エーテル、塩化水素-酢酸エチル等の酸存在下、ジオキサン、エーテル、ジクロロメタン、二トライドフラン、メタノール、エタノール、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、酢酸エチル等の有機溶媒、水若しくはこれらの混合溶媒又は無溶媒中で反応させることにより、化合物 (I) を得ることができる。また、例えばアミノ保護基がベンジルオキシカルボニル基の場合には、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、酢酸等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中、バラジウム炭素、酸化白金、ラネ>NN₄等の金属触媒存在下、水素ガスにて接触還元することにより合成することができる。さらに R' が水酸基保護基で保護された水酸

基の場合には、接触還元等の常法により合成することができる。なお、R' が水酸基を保護した基である場合には、接触還元等の常法により水酸基保護基を脱離後、若しくは同時に上記工程を行ってよい。
また、化合物 (I) において R' がカルボキシル基である場合は、例えば R' が tert-ブチトキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基である化合物 (I') を合成後、上記反応に付すことにより合成することができる。



(XI)

(XII)

(工程7)

(工程8)

(式中、W' は、-C(=O)W'; -SO₂W; W' : 又は-O-COW' (ここで、W' は水酸基又はハロゲン原子を示す) を、
W' は水酸基; メルカブト基; 又は-NR'H (ここで、R' は前記と同義である) を表し、
A、X、M、R'、R'、R'、R' 及びR' (前記と同義である)
また、化合物 (VI) において、Xが-COO-; -CONR'-; -SO₂NR'-; -COS-; -OOC-NR'-; -O-CO-O-の場合は、下記の方法によつても合成することができる。

(工程 7)

化合物 (VI) は、化合物 (IX) と化合物 (X) 及び、WSC·HCl、DCC、DPPA、CDI 等の結合剤にて、必要に応じて HOBT、HOSu、HONB 等の活性化剤存在下、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホ

ルム、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、四塩化炭素、トルエン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、氷冷下乃至加温下で反応させる(この反応はトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルビペリジン等の塩基の存在下で行ってもよい)

か、ナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属の水酸化物若しくは炭酸塩、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、N-メチルビペリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の塩基存在下、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、四塩化炭素、トルエン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、氷冷下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。なお、この反応はトリメチルアゼン、トルエン等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中、氷冷下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

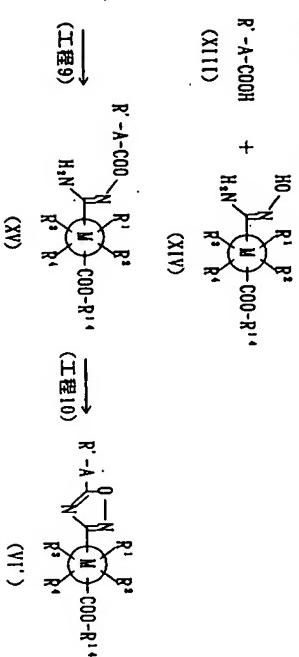
化合物(VI)において、Xが-OOC-:-NR¹CO-:

-NR¹SO₂:-:-NR¹-COO-の場合には、下記の方法によつても合成することができる。

(工程8)

化合物(VI)は、化合物(XII)と化合物(XIII)とを用いて、前記工程7と同様の方法により合成することができる。

更に、Xが堿素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する2価の芳香族複素環基、例えばオキサジアゾール環の2価基である場合には、下記の方法によつても合成することができる。



(式中、A、M、R'、R¹、R²、R³、R⁴及JR¹は前記と同義である)
(工程9)

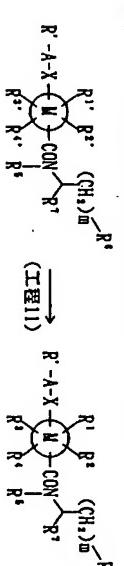
化合物(XV)は、化合物(XIII)と化合物(XIV)とを、WSC-HCl、DCC、DPPA、CDI等の結合剤にて、必要に応じてHOBT、HOBu、HONB等の活性化剤存在下、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、四塩化炭素、トルエン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、氷冷下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。なお、この反応はトリメチルアゼン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルビペリジン等の塩基の存在下で行ってもよい。

(工程10)

化合物(VI')は、化合物(XV)をトルエン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ベンゼン、キレン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、加熱することにより合成することができる。

なお、上記の工程7、8及び10で得られた化合物(VI)及び化合物(VI')を、上記工程4~6と同様の方法で処理することにより化合物(I)を合成することができる。

化合物(I)のR'、R¹、R²、R³の少なくとも1つがハロゲン原子である場合には、下記の方法によつても合成することができる。



(式中、R¹、R²、R³、R⁴は、同一又は異なる水素原子；水酸基；水酸基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子から選ばれる置換基で置換され、いてもよいアルキル基；アルコキシ基；メルカブト基；アルキルチオ基；アル

キル基、アリール基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシル基；アルコキシカルボニル基；アシル基、又は $-O-CO-R^{11}$ （ここで、 R^{11} は前記と同様である）から選ばれる基であって、かつ少なくとも1つが水素原子を表し、

A 、 X 、 M 、 m 、 R' 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 $U R^{11}$ は前記と同様である】

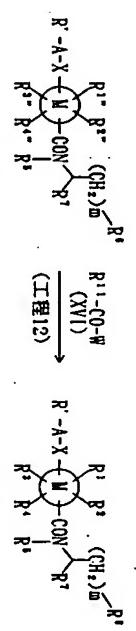
(工程1-1)

化合物(I')は、化合物(I'')を、次亜塩素酸tert-ブチル、次亜臭素酸tert-ブチル、次亜ヨウ素酸tert-ブチル、塩化スルフリル、臭化スルフリル、塩化チオニル、臭化チオニル、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、フッ化水素、ニフッ化銀、ニフッ化キセノン等のハロゲン化物の存在下、ジクロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、トルエン、ベンゼン、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノール、エタノール、四塩化炭素、酢酸エチル等の有機溶媒若しくはこれらの混合溶媒中又は無溶媒で、冰浴下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。この工程で保護基がはずされた場合は、再保護を行う。例えばBoc基の場合には、適当な塩基存在下（トリエチルアミン、ピリジン等）、ジ炭酸ジ-tert-ブチル等で保護を行う。

なお、得られた化合物(I')を上記工程6と同様の方法で処理することにより化合物(I)を合成することができる。

また、上記工程1-1は、化合物(I'')に対応する化合物(VI)を合成した後に行つてもよく、次いで前記工程4～6と同様の方法で処理することにより化合物(I)を合成することができる。

化合物(I)の R' 、 R^1 、 R^2 、 R^3 の少なくとも1つが $-O-CO-R^{11}$ である場合には、下記の方によつても合成することができる。



(I'')

(I')

(式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} は同一又は異なつて、水素原子、水酸基；ハロゲン原子；水銀基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基；アルコキシ基；メルカプト基；アルキルチオ基；アルキル基、アリール基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシル基；アルコキシカルボニル基；アリールオキシカルボニル基；又はアシル基であり、かつ少なくとも1つが水酸基を表し、

A 、 X 、 M 、 m 、 W 、 R' 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 $U R^{11}$ は前記と同様である】

(工程1-2)

化合物(I')は、化合物(I'')を、ジクロロメタン、クロロホルム、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、アセトニトリル等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、ピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピベリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の塩基存在下、化合物(XVI)と反応させることにより合成することができる。

なお、得られた化合物(I')を上記工程6と同様の方法で処理することにより化合物(I)を合成することができる。

また、一般式(I)で示される本発明化合物は、下記の合成方法でも合成することができる。

(式中、A、A'、X、M、m、W、Z、R'、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸及びR'は前記と同様である)

(工程13) 化合物(XVII)は、化合物(III')と化合物(VIII)とを上記工程1と同様の反応に付すことにより合成することができる。

(工程14) 化合物(I')は、化合物(IV)と化合物(XVII)とを上記工程1と同様の反応に付すことにより合成することができる。

(工程15) 化合物(I')は下記の方法により合成することもできる。
また、化合物(I')は下記の方法により合成することもできる。

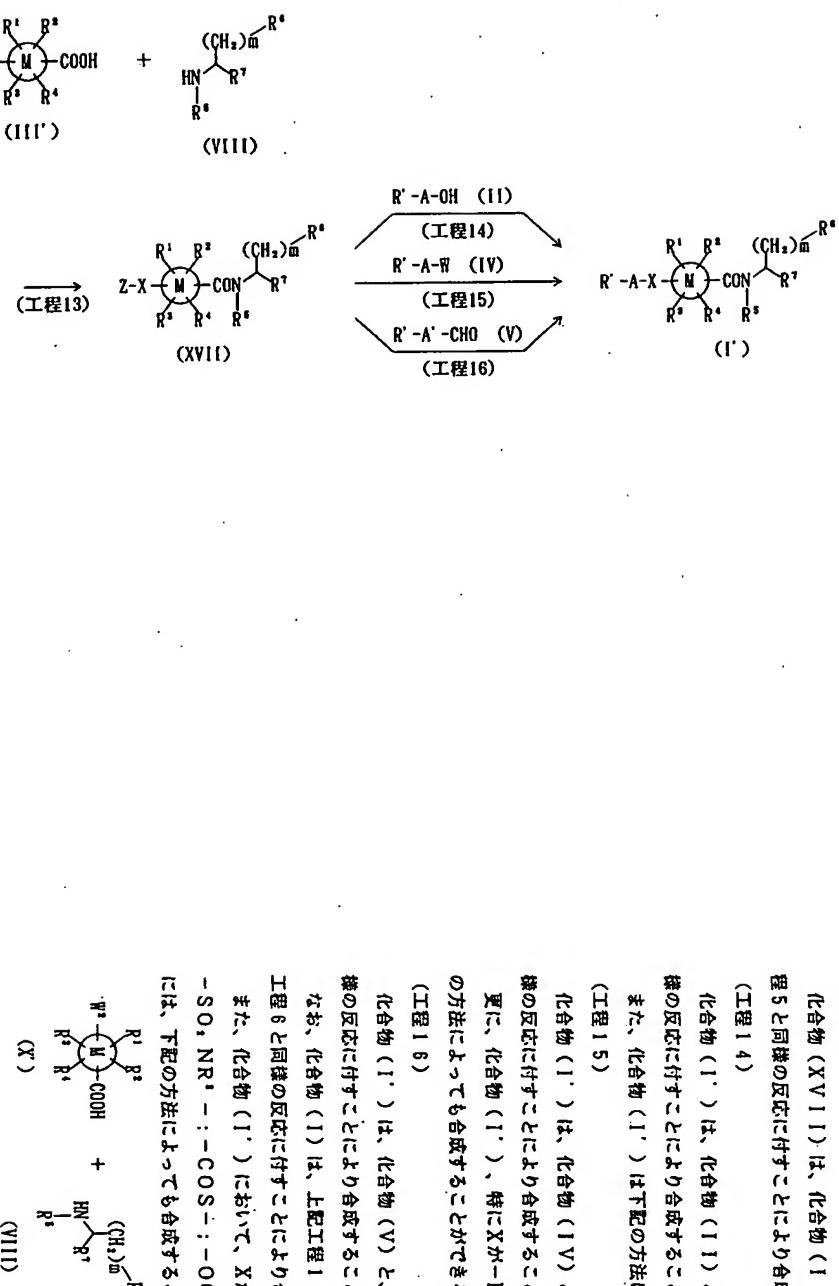
(工程16) 化合物(I')は、化合物(IV)と化合物(XVII)とを上記工程2と同様の反応に付すことにより合成することができる。

更に、化合物(I')、特にXが-NR'、-CR'R¹⁰-の場合には下記の方法によっても合成することができる。

(工程17) 化合物(I')は、化合物(V)と、化合物(XVII)とを上記工程3と同様の反応に付すことにより合成することができる。

なお、化合物(I')は、上記工程14～16で得られた化合物(I')を上記工程6と同様の反応に付すことにより合成することができる。

また、化合物(I')において、Xが-COO-、-CONR'-、-SO₂NR'、-COS-、-OOC-NR'、-O-CO-O-の場合には、下記の方法によっても合成することができる。



(工程 19)

化合物 (XIX) は、化合物 (VIII') と化合物 (VIII) とを上記工程 5 と同様の反応に付すことにより合成することができる。

(工程 20)

化合物 (I') は、化合物 (XI) と化合物 (XIX) を上記工程 8 と同様の反応に付すことにより合成することができる。

なお、化合物 (I') は、上記工程 1 8 及び工程 2 0 で得られた化合物 (I') を上記工程 6 と同様の反応に付すことにより合成することができる。

X が -CR' R''- ; -CO- ; -NR' CO- の場合には、下記の方法によって合成することができる。

化合物 (VIII') は、化合物 (X') と化合物 (VIII') とを上記工程 7 と 5 と同様の反応に付すことにより合成することができる。

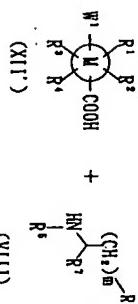
(工程 18)

化合物 (I') は、化合物 (XI) と化合物 (XIX) を上記工程 7 と 5 と同様の反応に付すことにより合成することができる。

また、化合物 (I') において、X が -OOC- ; -NR' CO- ;

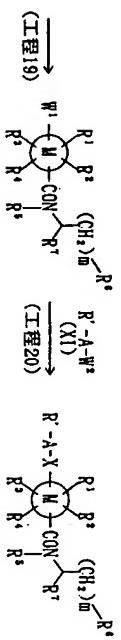
-NR' SO₂ - ; -NR' -COO- の場合には、下記の方法によつても合成

することができる。



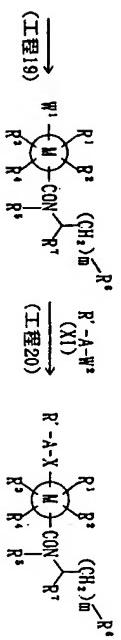
(VIII')

(VIII')



(VIII')

(VIII')



(VIII')

(VIII')

(式中、A、X、M、m、W'、W'、R'、R'、R'、R'、R'、R'、R'、R'、R'、R'、R'、R' 及び R' は前記と同義である)

ール試薬 (IV') と化合物 (XXI) を、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、-78°C乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

(工程 2.2)

化合物 (V I'') は、化合物 (XXI) を無水クロム酸、クロロクロム酸ビリジニウム、二酸化マンガン、次亜塩素酸ナトリウム、四塩化ルテニウム等の触媒存在下、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、氷冷下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。なお、Xが-C-S-の場合は、上記方法で得られた化合物 (V I'') を液化水素、五硫化リン、2, 4-bis(4-メトキシフェニル)-1, 3-ジチア-2, 4-ジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド (Larsson 試薬) 等の存在下、ベンゼン、トルエン、メタノール、エタノール等の有機溶媒又はその混合溶媒中、氷冷下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

(工程 2.3)

化合物 (V I''') は、化合物 (XXI) を、トリエチルシラン、水素化リチウムアルミニウム-塩化アルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム-トリフルオロボラン、シアノ水素化ホウ素ナトリウム-ヨウ化メチル、トリフェニルホスホニウム等の還元剤存在下、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、-78°C乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

(工程 2.4)

化合物 (V I''') は、化合物 (XXI) を硫酸、リン酸、硫酸水素カリウム、ジュウ酸、ピートルエンスルホニ酸、三フッ化ホウ素-エーテル結体、塩化チオニル-ビリジン、オキシ塩化リン-ビリジン、メタンスルホニルクロライド-ビリジン、ピートルエンスルホニルクロライド-ビリジン等の存在下、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、氷冷下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

化合物 (XXI) は、化合物 (IV) より常法で調製された対応するグリニヤ (式中、A、A'、M、X、m、w¹、w¹、R'、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶及ぶR¹⁴は前記と同様である)

(工程 2.1)

なお、これら上記工程 2.2～2.4 で得られた化合物 (V1'') 、(V1''') 、(V1''') を上記工程 4～6 と同様の方法で処理することにより化合物 (I) を合成することができる。

また、一般式 (I) の化合物は常法に従って、無機酸（例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸、硝酸）又は有機酸（例えば、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸、酢酸、乳酸、メタニスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、安息香酸、吉草酸、マロン酸、ニコチン酸、ピオノン酸）と処理することにより、薬学的に許容される酸付加塩とすることができる。

このようにして得られる化合物は公知の分離精製法、例えば遠縫、減圧遠縫、溶媒抽出、晶析、再結晶、クロマトグラフィー等により、単離精製することができる。

本発明の化合物には、不育放棄に基づく立体異性体 1 個以上が含まれ、そのような異性体及びそれらの混合物はすべてこの発明の範囲内に包含される。また、水和物、薬学的に許容される有機溶媒との浴媒和物も本発明に含まれる。さらに、本発明化合物のプロドラッグも本発明に範囲内に包含される。

本発明化合物は、哺乳動物（例えば、ヒト、ウサギ、イヌ、ネコ等）において、優れた炎症性サイトカイン産生抑制作用を有し、慢性関節リウマチ等のリウマチ性疾患、痛風による関節炎、全身性エリマートーデス、乾細・腫瘍症・アトピー性皮膚炎等の皮膚疾患、気管支喘息・気管支炎・ARDS・びまん性間質性肺炎等の呼吸器疾患、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クロhn病）、潰瘍肝炎を含む急性・慢性肝炎、急性・慢性系球体腎炎、腎孟腎炎、ペーチェット病・vogt-小柳・原田病等に伴うぶどう膜炎、地中海熱（多発性嚢膜炎）、心筋梗塞等の虚血疾患、敗血症に伴う全身循環不全や多臓器不全等に代表される好中球の浸潤を伴う非感染性、感染性疾患等の予防又は治療に有用である。

また、IL-6、GM-CSF 等の炎症性サイトカインに対しても抑制作用を有することが認められている。

表1

製造例	
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

(100m1) 溶液に氷冷下、次亜塩素酸tert-ブチル(1.2, 3m1)を加えた。2時間攪拌後、ヘキサン(200m1)を加え、氷浴することにより結晶を析出させた。この結晶を濾取し、メタノール(20m1)及びテトラヒドロフラン(THF)(20m1)の混合溶媒に溶かし、1M水酸化リチウム水溶液(40m1)を加え、18時間加熱還流した。反応液を濃縮し、残渣に10%ケエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、有機層を減圧濃縮することにより収率化合物(4, 14.8、収率37%)を得た。

製造例2

メチル 2-ヒドロキシベンゾエート-4-カルボキサミドオキシム
2-ヒドロキシ-4-ジアノ安息香酸メチル(2, 0.0g)のメタノール(30m1)浴液に、水(6m1)、ヒドロキシアミン・塩酸塩(1, 57g)及び重炭酸ナトリウム(1, 8g)を加え、70°Cで3時間加熱攪拌した。反応液を濃縮し、10%ケエン酸水溶液を加え、濃過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開浴媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/2 v/v)で精製することにより収率化合物(8.23mg、収率35%)を得た。

製造例3

1-tert-ブトキシカルボニル-4-エチルイソニペコチン
(1) 1-tert-ブトキシカルボニル-4-エチルイソニペコチン酸エチル
1-tert-ブトキシカルボニルイソニペコチソ酸エチル(5.76mg)のTHF(15m1)浴液に、リチウムジソンプロピラミド(2.90mg)のTHF(10m1)浴液を、アルゴンガス気流下、-78°Cで加え、そのまま1時間攪拌した。ヨウ化エチル(0, 36m1)を上記浴液に-78°Cで加え、18時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、有機層を減圧することにより収率化合物(5.85mg、収率92%)を得た。
(2) 1-tert-ブトキシカルボニル-4-エチルイソニペコチン酸

製造例1

- 5-クロロ-2, 4-ジヒドロキシ-3-メチル安息香酸
- 2, 4-ジヒドロキシ-3-メチル安息香酸メチル(9, 9g)の酢酸エチル

1-tert-ブトキシカルボニル-4-エチルイソニペコチニン酸エチル（5.70 mg）のエタノール（1.0 ml）溶液に、1M水酸化リチウム水溶液（8 ml）を加え、20時間加熱還流した。その後、反応液を濾過して、残渣に水を加えた。水槽をエーテルで洗浄し、1N塩酸で酸性にし、エーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより表題化合物（2.33 mg、収率4.5%）を得た。

製造例4

L-フェニルアラニルアミノベンゼン・塩酸塩

N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン・塩酸塩（2.65 g）及びアニリン（1.02 g）のジメチルホルムアミド（DMF）（5.0 ml）溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩（WSC・HCl）及びヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）（1.5 g）を室温下に加え、6時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=3/1 v/v）で精製することにより、N-tert-ブトキシカルボニル-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-フェニルエチルアミン（4.43 g）を得た。この化合物を4N 塩化水素-ジオキサン溶液（5.0 ml）に加え、室温下、2時間攪拌した。反応液にトルエンを加え、減圧濃縮し、残渣にエーテルを加え、結晶化させることにより、表題化合物（3.25 g、収率47%）を得た。

製造例5

L-フェニルアラニル-0-ベンジルヒドロキシアミド・塩酸塩

N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン（2.65 g）及び-ベンジルヒドロキシアミン・塩酸塩（1.60 g）を用いて、上記製造例4と同様の反応を行い、表題化合物（2.48 g、収率9.2%）を得た。

製造例6

1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-フェニ

ルエチルアミン・塩酸塩

アセトアミドオキシム（J. Saunders et al., J. Med. Chem., 33, 1128 (1990)）（2.67 g）のTHF（1.25 ml）溶液に、6.0%油性水素化ナトリウム（1.44 g）を加え、1時間加熱還流した。その後、放冷し、反応液にN-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニンメチルエステル（8.38 g）のTHF（4.0 ml）溶液を室温下に加え、20分間加熱還流した。その後、放冷し、水（1.0 ml）を加え、減圧濃縮した。残渣に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=3/1 v/v）で精製することにより、N-tert-ブトキシカルボニル-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-フェニルエチルアミン（4.43 g）を得た。この化合物を4N 塩化水素-ジオキサン溶液（5.0 ml）に加え、室温下、2時間攪拌した。反応液にトルエンを加え、減圧濃縮し、残渣にエーテルを加え、結晶化させることにより、表題化合物（3.25 g、収率47%）を得た。

製造例7

O-ベンジル-L-フェニルアラニノール

L-フェニルアラニノール（1.1.78 g）のTHF（2.00 ml）溶液に6.0%油性水素化ナトリウム（3.43 g）を室温下、徐々に加えた。20分間還流、反応液を1時間加熱還流した。その後、放冷し、水冷下で臭化ベンジル（9.27 ml）を徐々に加え、室温下で16時間攪拌した。反応液を飽和食塩水に加え、エーテルで抽出した。有機層を10%塩酸で抽出した。水層を水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、エーテルで抽出した。これら有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、表題化合物（1.4.5 g、収率77%）を得た。

実施例1

N-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-メチルアミノブトキシ)

ベンゾイル) -L-フェニルアラニンメチルエステル・塩酸塩

工程1) 3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-tert-ブトキシカルボニルメチルアミノブトキシ) 安息香酸メチル(VI)

4-tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ-1-ブタノール(3g)及びそれ自体公知の3, 5-ジクロロ-2, 4-ジヒドロキシ安息香酸メチル(3.85g)のTHF(80ml)溶液に、トリフェニルホスフィン(4.26g)及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル(3.2m1)を氷冷下に加え、16時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=4/1 v/v)で精製することにより、表題化合物(5.2g、収率83%)を得た。

工程4) 3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-tert-ブトキシカルボニルメチルアミノブトキシ) 安息香酸(VII)

上記工程1)で得られた化合物(3.46g)をメタノール(12ml)-THF(12ml)混合溶媒に溶解させ、1M水酸化リチウム水溶液(24ml)を加えて、60°Cで2時間加熱攪拌した。氷冷した後、減圧濃縮し、残渣に10%ケン酸水溶液(50ml)を加えて酸性にし、エーテル(50ml)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去することにより、表題化合物(3.22g、収率96%)を得た。

工程5) N-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-tert-ブトキシカルボニルメチルアミノブトキシ)ベンゾイル) -L-フェニルアラニンメチルエステル(I')

上記工程4)で得られた化合物(3g)、L-フェニルアラニンメチルエステル・塩酸塩(1.5g)、WSC·HCl(1.41g)及びHOBT(1g)のDMF(10ml)溶液に、室温下、トリエチルアミン(1ml)を滴下し、14時間攪拌した。反応液に水(60ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%ケン酸水溶液、水、飽和食鹽水、水及び飽和食鹽水で順次洗浄し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エ

ロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/1 v/v)で精製することにより、表題化合物(2.72g、収率65%)を得た。

工程6) N-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-メチルアミノブトキシ)ベンゾイル) -L-フェニルアラニンメチルエステル・塩酸塩(I)

上記工程5)で得られた化合物(5g)のジオキサン(10ml)溶液に、4N塩化水素-ジオキサン溶液(40ml)を加え、室温下、1.5時間攪拌した。反応液にトルエンを加え、減圧濃縮し、残渣にエーテル(50ml)を加え、結晶化させることにより、表題化合物(4.2g、収率95%)を得た(表2参照)。

実施例1'

N-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-メチルアミノブトキシ)ベンゾイル) -L-フェニルアラニンメチルエステル・塩酸塩

工程1) N-(3, 5-ジクロロ-2, 4-ジヒドロキシベンゾイル) -L-フェニルアラニンメチルエステル(XVII)

3, 5-ジクロロ-2, 4-ジヒドロキシ安息香酸(17g)、L-フェニルアラニンメチルエステル・塩酸塩(19.8g)、WSC·HCl(17.6g)及びHOBT(12.48)のDMF(70ml)溶液に、室温下、トリエチルアミン(12.8ml)を滴下し、16時間攪拌した。さらに、上記実施例1の工程5)と同様の後処理を行うことにより表題化合物(18.32g、収率57%)を得た。

工程4) N-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-tert-ブトキシカルボニルメチルアミノブトキシ)ベンゾイル) -L-フェニルアラニンメチルエステル(I')

上記工程1)で得られた化合物(11.0g)及び4-tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ-1-ブタノール(5.29g)のTHF(100ml)溶液に、トリフェニルホスフィン(7.51g)及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル(5.6ml)を、氷冷下に加え、16時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エ

チル = 3 / 1 v/v) で精製することにより、表題化合物 (3, 1.0 g, 収率 21 %) を得た。

工程 6) N-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-メチルアミノ)ブ

トキシ) ベンゾイル)-L-フェニルアラニンメチルエステル・塩酸塩 (1)

上記工程 4) で得られた化合物 (1.0 g) のジオキサン (2.5 ml) 溶液に、室温下、4 N 塩化水素-ジオキサン溶液 (8.8 ml) を滴下した。1.5 時間後、トルエンを加えて、浴媒を減圧留去した。残渣にエーテル (1.20 ml) を加え、結晶化させることにより表題化合物 (8, 4 g, 収率 95%) を得た。

実施例 2

N-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(2-(4-メチルビペラジ

ン-1-イル)エトキシ)ベントイル)-L-フェニルアラニンエチルエス

テル・塩酸塩 (1' = 1)

上記工程 4) で得られた化合物 (9.58 mg)、L-フェニルアラニンエチル

エステル・塩酸塩 (9.23 mg) 及びHOBT (4.45 mg) のアセトニトリル

(1.5 ml) 溶液に、室温下、WSC·HCl (6.32 mg) を加え、2.5 時間

攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、クロロホルムを加え、飽和食塩水、水及び

氷和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を

シリカゲルカラムクロマグラフィー (展開浴媒: クロロホルム/メタノール =

1.0 / 1 v/v) で精製することにより、化合物 (1, 3.86 g) を得た。さらに、

この化合物 (1, 0.03 g) のアセトン (1.0 ml) 溶液に、4 N 塩化水素-酢

酸エチル溶液を加え、結晶化させることにより、表題化合物 (1, 0.73 g, 収

率 93%) を得た (表 2 参照)。

実施例 3 ~ 8 7

実施例 3 ~ 8 7 の化合物を対応する化合物から実施例 1、実施例 1' 又は実施例 2 と同様にして製造した (表 3 ~ 4 参照)。

実施例 8 8

N-(2-ヒドロキシ安息香酸メチル)ベントイル)-L-

フェニルアラニンメチルエステル・塩酸塩

工程 3) 4-(4-(tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ)ブチル)-

2-ヒドロキシ安息香酸メチルエスティル (V1)

(1) 4-(4-(tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ)-1-ブチニ

ル)-2-ヒドロキシ安息香酸メチルエスティル

常法により得られた [(3-ヒドロキシ-4-メトキシカルボニル)ベンジル]

トリフェニルホスホニウムブロマイド (2, 537 g) のTHF (2.5 ml) 溶

液に、アルゴン気流下、0 °C でリチウムジイソプロピルアミドの 2M THF 溶液

(5, 5 ml) を滴下し、30 分間攪拌した。次いで、この溶液に、常法により

得られた 4-(tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ)ブチルアルヒド

(1. 123 g) の THF (1.0 m l) 溶液を 0°C でゆっくり滴下し、室温下、4 時間攪拌した。鹹和塩化アンモニウム水溶液 (1 m l) をゆっくり加え、減圧濃縮し、トルエンにて抽出した。この抽出液を 1.0 M クエン酸水溶液及び鹹和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、シリカガルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 4 / 1 v/v) で精製することにより、表題化合物 (0. 850 g、収率 51%)を得た。

(2) 4-(4-(tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ) ブチル)-2-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル
上記 (1) で得られた化合物 (0. 845 g) のメタノール (2.0 m l) 溶液を 1.0 M バラジウム炭素 (0. 106 g) 存在下、水蒸気流下で激しく攪拌した。セライト通過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 4 / 1 v/v) で精製することにより、表題化合物 (0. 810 g、収率 95%)を得た。

工程 4) 4-(5-(tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ) ブチル)-2-ヒドロキシ安息香酸 (VII)

上記 (1) で得られた化合物 (0. 806 g) を上記実施例 1 の工程 4) と同様の反応に付すことにより、表題化合物 (0. 760 g、収率 98%)を得た。

工程 5) N-(2-ヒドロキシ-4-(4-tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ) ブチル) ベンゾイル-L-フェニルアラニンメチルエステル (I')
上記 (4) で得られた化合物 (0. 753 g) 及び L-フェニルアラニンメチルエスティル・塩酸塩 (0. 552 g) を上記実施例 1 の工程 5) と同様の反応に付すことにより、表題化合物 (0. 714 g、収率 63%)を得た。

工程 6) N-(2-ヒドロキシ-4-(4-メチルアミノブチル) ベンゾイル)

-L-フェニルアラニンメチルエスティル・塩酸塩 (I')
上記 (5) で得られた化合物 (0. 128 g) を上記実施例 1 の工程 6) と同様の反応に付すことにより、表題化合物 (0. 087 g、収率 78%)を得た (表 4-6 参照)。

実施例 8-9 ~ 9-0

実施例 8-9 ~ 9-0 の化合物を対応する化合物から実施例 8-8 と同様にして製造した (表 4-6 ~ 4-7 参照)。

実施例 9-1

N-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(5-メチルアミノ)ベンチル) ベンツイル-L-フェニルアラニンメチルエスティル・塩酸塩

工程 1) 4-(5-(tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ) ベンチル)-3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ安息香酸メチルエスティル (VII)

上記実施例 8-8 の工程 3) と同様にして得られた 4-(5-(tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ) ベンチル)-2-ヒドロキシ安息香酸メチルエスティル (3. 95 g) のアセトニトリル (3.5 m l) 溶液に、室温下、塩化スルフリル (9 m l) を加え、60°C で 1 時間加熱攪拌した。反応液にトルエンを加え、減圧濃縮し、残渣にジクロロメタン (8.5 m l) を加えた。次いで、この溶液に、トリエチルアミン (7. 85 m l) 及びジ炭酸ジ-tert-ブチル (4. 9 g) を加え、室温下、1 時間攪拌した。反応液に水 (5.0 m l) を加え、洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 4 / 1 v/v) で精製することにより、表題化合物 (2. 319 g、収率 50%)を得た。

工程 4) 4-(5-(tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ) ベンチル)-3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ安息香酸 (VII)

上記 (1) で得られた化合物 (2. 319 g) を上記実施例 1 の工程 4) と同様の反応に付すことにより、表題化合物 (1. 994 g、収率 89%)を得た。
工程 5) N-(4-(5-tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ)ベンチル) ベンゾイル-L-フェニルアラニンメチルエスティル (I')
上記 (4) で得られた化合物 (2. 319 g) 及び L-フェニルアラニンメチルエスティル・塩酸塩 (1.)
上記 (5) で得られた化合物 (0. 128 g) を上記実施例 1 の工程 6) と同様の反応に付すことにより、表題化合物 (0. 087 g、収率 78%)を得た (表 4-6 参照)。

チルエステル・塩酸塩(1, 522 g)を上記実施例1の工程5)と同様の反応に付すことにより、表題化合物(3, 441 g、收率86%)を得た。

工程6) N-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(5-メチルアミノ)ベンゾイル)ベンゾイル-L-フェニルアラニンメチルエステル・塩酸塩(1) 上記工程5)で得られた化合物(3, 426 g)を上記実施例1の工程6)と同様の反応に付すことにより、表題化合物(2, 525 g、收率83%)を得た(表4-8参照)。

実施例9-2~10-4

実施例9-2~10-4の化合物を対応する化合物から実施例9-1と同様にして製造した(表4-8~5-4参照)。

実施例10-5

N-(2-ベンゾイルオキシ-3, 5-ジクロロ-4-(4-メチルアミノ)ブロキシン)ベンゾイル-L-フェニルアラニンメチルエステル・塩酸塩
工程1-2) N-(2-ベンゾイルオキシ-3, 5-ジクロロ-4-(4-tert-ブートキシンカルボニルメチルアミノ)ブロキシン)ベンゾイル-L-フェニルアラニンメチルエステル(1')

上記実施例1の化合物(2,12 mg)のジクロロメタン(3 ml)浴液に、ヒリジン(60 μl)及び塩化ベンゾイル(80 μl)を室温下に加え、30分間攪拌した。反応液に水(5 ml)加え、酢酸エチルで頭次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、浴媒を減圧除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開浴媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/1 v/v)で精製することにより、表題化合物(2,24 mg、收率95%)を得た。

工程6) N-(2-ベンゾイルオキシ-3, 5-ジクロロ-4-(4-メチルアミノ)ブロキシン)ベンゾイル-L-フェニルアラニンメチルエステル・塩酸塩(1) 上記工程1-2)で得られた化合物(2,24 mg)を用いて、上記実施例1の

工程6)と同様の反応を行い、表題化合物(15.9 mg、收率83%)を得た(表5-5参照)。

実施例10-6~12-5
実施例10-6~12-5の化合物を対応する化合物から実施例10-5と同様にして製造した(表5-5~6-5参照)。

実施例12-6

N-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-メチルアミノ)ブロキシン)ベンゾイル-L-フェニルアラニン・塩酸塩
N-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-メチルアミノ)ブロキシン)ベンゾイル-L-フェニルアラニン・塩酸塩

上記実施例1の工程5)と同様にして得られたN-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-tert-ブートキシンカルボニルメチルアミノ)ブロキシン)ベンゾイル-L-フェニルアラニン・塩酸塩(1)

上記実施例1の工程5)と同様にして得られたN-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-tert-ブートキシンカルボニルメチルアミノ)ブロキシン)ベンゾイル-L-フェニルアラニン-tert-ブチルエステル(4.90 mg)のジクロロメタン(8 ml)浴液に、トリフルオロ酢酸(4 ml)を室温下に加えて、14時間攪拌した。反応液にトルエンを加え、減圧濃縮し、残渣に1M塩化水素-エーテル浴液(5 ml)を加え、結晶化させることにより、表題化合物(2.50 mg、收率67%)を得た(表6-6参照)。

実施例12-7~13-5

実施例12-7~13-5の化合物を対応する化合物から実施例12-6と同様にして製造した(表6-6~7-0参照)。

実施例13-6

N-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-メチルアミノ)ブロキシン)ベンゾイル-L-フェニルアラニンメチルエ斯特ル・二塩酸塩
工程1-6) N-(2-ヒドロキシ-4-(4-tert-ブートキシンカルボニルメチルアミノ)ブロキシン)ベンゾイル-L-フェニルアラニンメチルエ斯特ル(1')
上記実施例1'の工程1-3)と同様にして得られたN-(4-アミノ-2-

ヒドロキシ)ベンゾイル] -L-フェニルアラニンメチルエスティル (1, 11 g) 及び 4-(tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ) -1-ブチルアルデヒド (7,11 mg) のメタノール (20 ml) 溶液を室温下、アルゴン気流下、4時間攪拌した。この反応液に 10% バラジウム炭素 (200 mg) を加え、常圧下、水素ガスにて接触還元を行った。4時間後、反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/2 v/v) で精製することにより、表題化合物 (900 mg、収率 51%)を得た。

工程 1-1) N-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-tert-ブトキシカルボニルメチルアミノブチルアミノ)ベンゾイル] -L-フェニルアラニンメチルエスティル (1')

上記工程 1-6) で得られた化合物 (900 mg) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に氷冷下、次亜塩素酸 tert-ブチル (0.46 ml) を滴下した。これを氷冷下、5 分間攪拌した。反応液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ (4-(展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 v/v) で精製することにより、表題化合物 (830 mg、収率 82%)を得た。

工程 6) N-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-メチルアミノブチルアミノ)ベンゾイル] -L-フェニルアラニンメチルエスティル・二塩酸塩 (1)

上記工程 1-1) で得られた化合物 (280 mg) のクロロホルム (5 ml) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (2, 5 ml) を室温下に加え、20 分間攪拌した。反応液にトルエンを加え、減圧濃縮した。残渣に 1M 塩化水素-エーテル溶液を加え、結晶化させることにより、表題化合物 (218 mg、収率 82%)を得た (表 7-1 参照)。

実施例 1-3-7
実施例 1-3-7 の化合物を対応する化合物から実施例 1-3-6 と同様にして製造し

た (表 7-1 参照)。

実施例 1-3-8

N-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-アミノブトキシ)ベンツイル) -L-フェニルアラニルアミノベンゼン・塩酸塩

上記実施例 1 の工程 4) と同様にして得られた 3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-tert-ブトキシカルボニルメチルアミノブトキシ)安息香酸 (347 mg) 及び L-フェニルアラニルアミノベンゼン・塩酸塩 (268 mg) を用いて、上記実施例 1 の工程 5) と同様にして表題化合物 (325 mg、収率 59%)を得た。

工程 6) N-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-メチルアミノブチルアミノ)ベンゾイル) -L-フェニルアラニルヒドロキシアミド (1)

上記工程 5) で得られた化合物 (210 mg) のメタノール (5 ml) 溶液に、水酸化バラジウム (42 mg) を加え、常圧下、水素ガスにて接触還元を行った。

1.2時間後、反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣にメタノール-エーテルを加え、結晶化させることにより表題化合物（1.88mg、収率6.2%）を得た（表7-4参照）。

実施例144

N-(4-(4-アミノブトキシ)-3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゾイル)-1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-フェニルエチルアミン・塩酸塩

上記実施例1の工程4)と同様にして得られた3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノブトキシ)安息香酸（3.94mg）及び1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-フェニルエチルアミン・塩酸塩（2.40mg）を用いて、上記実施例1の工程5)及び工程6)と同様にして表題化合物（2.99mg、収率5.8%）を得た（表7-5参照）。

実施例145
N-(4-(4-アミノブトキシ)-3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゾイル)-L-フェニルアラニール・塩酸塩

上記実施例1の工程4)と同様にして得られた3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノブトキシ)安息香酸（3.94mg）及びO-ペンジル-L-フェニルアラニノール（2.42mg）を用いて、上記実施例1の工程5)、実施例9-9の工程6)及び実施例1の工程6)と同様にして表題化合物（1.90mg、収率4.2%）を得た（表7-5参照）。

実施例146
(2S)-3-フェニル-2-(5-(4-アミノブトキシ)-3-ヒドロキシ-2-ナフトイルアミノ)プロピオン酸メチルエステル・塩酸塩
工程1-3)(2S)-3-フェニル-2-(3,5-ジヒドロキシ-2-ナフトイルアミノ)プロピオン酸メチルエ斯特ル(XVII)
3,5-ジヒドロキシ-2-ナフトエ酸(4.08g)、L-フェニルアラニン

ンメチルエステル・塩酸塩(4.74g)、WSC・HCl(4.22g)、HOBT(2.97g)及びN-メチルモルホリン(2.41ml)のDMF(2.0ml)溶液を、室温下、16時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液、水、盐和食鹽水、水及び盐和食鹽水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=1/1v/v)で精製することにより表題化合物（4.42g、収率61%）を得た。

工程1-4)(2S)-3-フェニル-2-(5-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノブトキシ)-3-ヒドロキシ-2-ナフトイルアミノ)プロピオン酸メチルエステル(1')

上記工程1-3)で得られた化合物(1.83g)、トリフェニルホスフィン(1.31g)及び4-tert-ブトキシカルボニルアミノブチルアルコール(4.73mg)のTHF(2.5ml)溶液に、室温下、アンジカルボン酸ジソブロビル(0.98ml)を滴下した。室温下、16時間後、反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=2/1v/v)で精製することにより表題化合物(3.75mg、収率30%)を得た。

工程6)(2S)-3-フェニル-2-(5-(4-アミノブトキシ)-3-ヒドロキシ-2-ナフトイルアミノ)プロピオン酸メチルエステル・塩酸塩(1)上記工程1-4)で得られた化合物(3.75mg)のTHF(5ml)溶液に、4N塩化水素-ジオキサン溶液(5ml)を加え、室温下、3時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣にエーテルを加え、結晶化させることにより表題化合物(1.87mg、収率57%)を得た(表7-6参照)。

実施例147
N-(4-(4-メチルアミノブトキシ)フェニル)ベンゾイル-L-フェニルアラニンエチルエ斯特ル・塩酸塩

エチルエステル (XVI)

4-(4-ヒドロキシフェニル) 安息香酸 (3.0 g)、L-フェニルアラニンエチルエステル・塩酸塩 (3.38 g) のDMF (30 ml) 溶液に、WSC・HCl (2.7 g)、HOBT (1.89 g) 及びトリエチルアミン (2 ml) を加え、室温下、14時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を10%クエン酸水溶液、水、飽和食塩水、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより表題化合物の粗生成物を得た。

工程 1-5) N-(4-(4-(4-tert-ブトキシンカルボニルメチルアミノ)ブチル)フェニルペンソイル-L-フェニルアラニンエチルエステル (I')

上記工程 1-3) で得られた粗生成物のDMF (30 ml) 溶液に、4-(tert-ブトキシンカルボニルメチルアミノ)ブチルプロマイド (4.46 g) 及び

炭酸カリウム (4.65 g) を加え、室温下、14時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、10%クエン酸水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：ヘキサン/ブチル=3/1 v/v) で精製することにより表題化合物 (4.00 g、収率 54%)を得た。

工程 1-6) 2-ヒドロキシ-4-(5-(4-tert-ブトキシンカルボニルメチルアミノブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル) 安息香酸メチル (VI)

上記工程 9) で得られた化合物 (2.24 mg) のトルエン (20 ml) 溶液を、16時間加熱還流した。放冷後、反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=3/1 v/v) で精製することにより表題化合物 (1.48 mg、収率 6.8%)を得た。

工程 4) 2-ヒドロキシ-4-(5-(4-tert-ブトキシンカルボニルメチルアミノブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル) 安息香酸 (VII)

4 N 塩化水素-ジオキサン溶液 (2 ml) を加え、室温下、4時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣にエーテルを加え、結晶化させることにより表題化合物 (7.1 mg、収率 58%)を得た (表 7-6 参照)。

実施例 1-4-8
(2S)-3-フェニル-2-(4-(5-(4-メチルアミノブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-ヒドロキシンカルボニルアミノ)ブロピオン酸エチルエステル・塩酸塩

カルボニルメチルアミノブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル
- 2 - ヒドロキシベンゾイルアミノ] プロピオン酸エチルエステル (I')

上記工程 4) で得られた化合物 (140 mg)、L - フェニルアラニンエチル
エステル・塩酸塩 (92 mg)、WSC・HC1 (77 mg)、HOBT (54
mg) 及びトリエチルアミン (0.056 ml) のDMF (1.5 ml) 溶液を、
室温下、1.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層
を 10% クエン酸水溶液、水、飽和重曹水、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無
水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ
ラフィー (展開溶媒: ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1 v/v) で精製することにより
リテラル化合物 (174 mg、収率 85%) を得た。

工程 6) (2 S) - 3 - フェニル - 2 - (4 - (4 - メチルアミノブチル)
- 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシベンゾイルアミ
ノ] プロピオン酸エチルエステル・塩酸塩 (I)

上記工程 5) で得られた化合物 (172 mg) のTHF (2 ml) 溶液に、4
N 塩化水素 - ジオキサン (2 ml) 溶液を加え、室温下、3 時間攪拌した。反応
液を減圧濃縮し、残渣にエーテルを加え、結晶化させることによりリテラル合
成物 (133 mg、収率 87%) を得た (表 7-7 参照)。

実施例 14-9 ~ 15-1

実施例 14-9 ~ 15-1 の化合物を対応する化合物から実施例 14-8 と同様にし
て製造した (表 7-7 ~ 7-8 参照)。

実施例 15-2

(2 S) - 2 - [2 - (3 - メチルアミノプロピルスルファニル) ベンゾオキ
ソゾール - 5 - カルボニルアミノ] - 3 - フェニルプロピオン酸エチルエステル。
塩酸塩

工程 2) 2 - (3 - tert - ピトキシカルボニルメチルアミノプロピルスルフ
アニル) - 5 - エトキシカルボニルベンゾオキサゾール (V1)
5 - エトキシカルボニル - 2 - メルカブテンゾオキサゾール (670 mg)

の DMF 溶液に、冰浴下、6.0% 油状水素化ナトリウム (1.26 mg) を加え、
3.0 分間攪拌した。反応液に 3 - tert - ピトキシカルボニルメチルアミノブ
チルクロライド (623 mg) の DMF 溶液を加え、60°C で 1.8 時間加熱攪
拌した。反応液に酢酸エチルを加え、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム
で乾燥した。有機層を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(展開溶媒: ヘキサン / 酢酸エチル = 4 / 1 v/v) で精製することによりリテラル
化合物 (594 mg、収率 50%) を得た。

工程 4) 2 - (3 - tert - ピトキシカルボニルメチルアミノプロピルスルフ
アニル) - 5 - カルボキシベンゾオキサゾール (V11)

上記工程 2) で得られた化合物 (562 mg) のエタノール (2 ml) - TH
F (2 ml) 混合溶液に、1M 水酸化リチウム水溶液を加え、60°C で 1 時間加
熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチル及び 10% クエン酸水溶液
を加えた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することでリテラル合
成物 (465 mg、収率 86%) を得た。

工程 5) (2 S) - 2 - (2 - (3 - tert - ピトキシカルボニルメチルアミ
ノプロピルスルファニル) ベンゾオキサゾール - 5 - カルボニルアミノ) - 3 -
フェニルプロピオン酸エチルエステル (I')。

上記工程 4) で得られた化合物 (465 mg)、L - フェニルアラニンエチル
エステル・塩酸塩 (3.02 mg)、WSC・HC1 (2.50 mg)、HOBT (1.76 mg) 及び
トリエチルアミン (0.18 ml) の DMF 溶液を、室温下、
1.4 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 10%
クエン酸水溶液、水、飽和重曹水、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナ
トリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(展開溶媒: ヘキサン / 酢酸エチル = 4 / 1 v/v) で精製することによりリテラル
化合物 (240 mg、収率 40%) を得た。

工程 6) (2 S) - 2 - (2 - (3 - メチルアミノプロピルスルファニル) ベン
ゾオキサゾール - 5 - カルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピオン酸エチルエ
ステル・塩酸塩

ステル・塩酸塩 (I)

上記工程 5) で得られた化合物 (2.31 mg) の THF (5 ml) 溶液に、4 N 塩化水素-ジオキサン (5 ml) 溶液を加え、室温下、4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、エーテルを加え、結晶化させることにより表題化合物 (1.36 mg、収率 67%)を得た (表 7 9 参照)。

実施例 15.3 ~ 15.4

実施例 15.3 ~ 15.4 の化合物を対応する化合物から実施例 15.2 と同様にして製造した (表 7 9 ~ 8 0 参照)。

実施例 15.5

N-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(3-ビペラジニル)プロピオニルオキシ)ベンソイル)-L-フェニルアラニンエチルエステル・二塩酸塩
工程 1.8) N-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(3-(4-tert-ブートキシカルボニル)ビペラジニル)プロピオニルオキシ)ベンソイル)-L-フェニルアラニンエチルエステル (I')

上記実施例 1' の工程 1.3) と同様にして得られた N-(3, 5-ジクロロ-2, 4-ジヒドロキシベンゾイル)-L-フェニルアラニンエチルエステル (3.98 mg)、3-(4-tert-ブートキシカルボニル)ビペラジニル)プロピオニ酸 (2.58 mg) 及び 4-ジメチルアミノビリジン (1.47 mg) の DMF (4 ml) 溶液に、WSC·HCl (2.30 mg) を氷冷下に加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (4.0 ml) を加え、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄した。反応液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：酢酸エチル/ヘキサン = 1 / 1 v/v) で精製することにより表題化合物 (2.58 mg、収率 40%)を得た。

工程 6) N-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-4-(3-ビペラジニル)プロピオニルオキシ)ベンソイル)-L-フェニルアラニンエチルエステル・二塩酸塩 (I)

上記工程 1.8) で得られた化合物 (2.58 mg) のジクロロメタン (2 ml) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 ml) を加え、室温で 10 分間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、1M 塩化水素-エーテル (3 ml) を加え、結晶化させることにより表題化合物 (1.73 mg、収率 70%)を得た (表 8 1 参照)。

実施例 15.6 ~ 15.8

実施例 15.6 ~ 15.8 の化合物を対応する化合物から実施例 15.5 と同様にして製造した (表 8 1 ~ 8 2 参照)。

上記実施例の化合物の構造式及び物理的性状を表 2 ~ 表 8 2 に示す。

表中、Me はメチル基、Et はエチル基、Ph はフェニル基、Bn はベンジル基、Ac はアセチル基を示す。

表2

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
1 7.9	<p>-HCl</p>	DMSO-d ₆ 1.82(4H, bs) 2.56(3H, t, J=5.4Hz) 2.96(2H, bs) 3.04-3.28(2H, m) 3.66(3H, s) 4.05(2H, bs) 4.72-4.82(1H, m) 7.18-7.30(5H, m) 8.17(1H, s) 8.48(2H, bs) 9.44(1H, bs) 13.35(1H, s)	KBr 3422 2953 1742 1637 1458 1219	469 (free base, NH ⁺)	C ₁₉ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₂ ·HCl 計算値 C, 52.24 H, 5.38 N, 5.53 測定値 C, 52.05 H, 5.37 N, 5.51
2 8.0	<p>-2HCl</p>	DMSO-d ₆ 1.14(3H, t, J=6.0Hz) 2.81(3H, s) 3.02-3.60(10H, m) 4.11(2H, q, J=6.0Hz) 4.34(2H, brs) 4.68-4.78(1H, m) 7.19-7.29(5H, m) 8.22(1H, s) 9.46(1H, d, J=7.0Hz) 13.40(1H, brs)	KBr 3406 2957 2372 1736 1642 1458	524 (free base, NH ⁺)	C ₂₁ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O ₂ ·2HCl 計算値 C, 50.27 H, 5.57 N, 7.03 測定値 C, 50.19 H, 5.74 N, 6.93

表3

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
3 8.0	<p>-HCl</p>	DMSO-d ₆ 1.86-2.04(2H, m) 2.82-2.92(2H, m) 3.02-3.18(2H, m) 3.64(3H, s) 4.06-4.17(2H, m) 4.72-4.84(1H, m) 6.42-6.52(2H, m) 7.16-7.34(5H, m) 7.65(1H, d, J=8.5Hz) 7.96(3H, brs) 8.21(1H, d, J=7.4Hz) 10.24(1H, s)	KBr 3383 1739 1632 1607 1534 1498	372 (free base, NH ⁺)	
4 8.0	<p>-HCl</p>	DMSO-d ₆ 1.46-1.73(4H, m) 2.63-2.86(2H, m) 3.00-3.18(2H, m) 3.64(3H, s) 3.92-4.11(2H, m) 4.78-4.89(1H, m) 6.43-6.53(2H, m) 7.10-7.34(5H, m) 7.75(1H, d, J=8.5Hz) 7.82-8.04(3H, brs) 8.22(1H, d, J=7.0Hz) 10.24(1H, s)	KBr 3378 1630 1604 1534 1498	386 (free base, NH ⁺)	

表4

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
5	<p>-HCl</p>	DMSO-d ₆ 1.18-1.42(2H, d) 1.43-1.54(4H, m) 2.62-2.78(2H, m) 3.02-3.21(2H, m) 3.67(3H, s) 3.91-4.08(2H, d) 4.82-4.94(1H, m) 6.42-6.52(2H, m) 7.08-7.18(2H, m) 7.20-7.36(2H, m) 7.78(1H, d, J=8.4Hz) 7.80-7.94(3H, brs) 8.24(1H, d, J=7.4Hz) 10.25(1H, s)	KBr 1630 1604 1534 1498 1201	400 (free base, MH ⁺)	
6	<p>-HCl</p>	DMSO-d ₆ 1.14-1.34(4H, m) 1.40-1.61(4H, m) 2.66-2.80(2H, m) 3.01-3.16(2H, m) 3.92-4.04(2H, m) 4.80-4.90(1H, m) 6.44(1H, d, J=2.2Hz) 6.48(1H, dd, J=8.4, 2.2Hz) 7.10-7.32(5H, m) 7.77(1H, d, J=8.4Hz) 7.85(3H, brs) 8.24(1H, d, J=7.4Hz) 10.22(1H, brs)	KBr 3378 1630 1605 1534 1498 1181	414 (free base, MH ⁺)	

表5

実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
7	<p>-HCl</p>	DMSO-d ₆ 1.72-1.88(4H, m) 2.48-2.57(3H, m) 2.90-3.01(2H, m) 3.10-3.25(2H, m) 3.66(3H, s) 4.16(2H, t, J=6Hz) 4.69-4.76(1H, m) 6.78(1H, d, J=9Hz) 7.16-7.32(5H, m) 7.94(1H, d, J=9Hz) 8.70(2H, brs) 9.26(1H, d, J=9Hz) 13.35(1H, s)	Neat 2954 1728 1642 1589 1548 1497	435 (free base, MH ⁺)	
8	<p>-HCl</p>	DMSO-d ₆ 1.14(3H, t, J=6Hz) 1.72-1.88(4H, m) 2.49-2.55(3H, m) 2.90-3.02(2H, m) 3.10-3.24(2H, m) 4.11(2H, q, J=6Hz) 4.17(2H, t, J=6Hz) 4.65-4.73(1H, m) 6.79(1H, d, J=9Hz) 7.17-7.32(5H, m) 7.95(1H, d, J=9Hz) 8.08(2H, brs) 9.23(1H, d, J=9Hz) 13.37(1H, s)	Neat 2958 1773 1641 1588 1547 1497	449 (free base, MH ⁺)	

表6

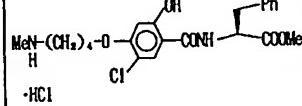
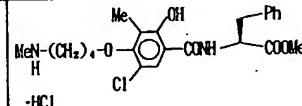
実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ(ppm), 300MHz	IR (cm $^{-1}$)	FAB-MS	元素分析(%)
9		DMSO-d ₆ 1.70-1.86(4H, m) 2.53(3H, s) 2.92-3.02(2H, m) 3.05-3.23(2H, m) 3.65(3H, s) 4.07-4.17(2H, m) 4.68-4.78(1H, m) 6.65(1H, s) 7.20-7.31(5H, m) 8.02(1H, s) 8.60(2H, brs) 8.99(1H, d, J=7.0Hz) 12.49(1H, brs)		435 (free base, M $^{+}$)	
10		DMSO-d ₆ 1.78-1.84(4H, m) 2.09(3H, s) 2.53(3H, bs) 2.95(2H, bs) 3.08-3.24(2H, m) 3.66(3H, s) 3.88-3.94(2H, m) 4.68-4.82(1H, m) 7.18-7.32(5H, m) 8.03(1H, s) 8.78(2H, bs) 9.29(1H, d, J=7.7Hz) 12.92(1H, s)	KBr 2950 2783 1745 1637 1544 1465 1369 1264	449 (free base, M $^{+}$)	

表7

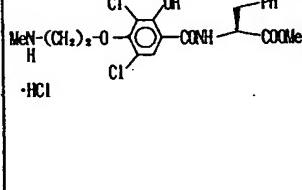
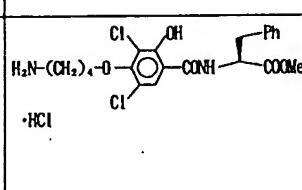
実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ(ppm), 300MHz	IR (cm $^{-1}$)	FAB-MS	元素分析(%)
11		DMSO-d ₆ 2.65-2.69(3H, s) 3.09-3.22(2H, m) 3.36-3.42(2H, m) 3.64-3.67(3H, m) 3.66(3H, s) 4.28(2H, t, J=6.0Hz) 4.74-4.81(1H, m) 7.19-7.23(5H, m) 8.23(1H, s) 8.95-9.03(2H, m) 9.53(1H, d, J=6.0Hz) 13.38(1H, s)	KBr 3422 2952 2780 1744 1642 1585 1545 1458 1353 1221	441 (free base, M $^{+}$)	$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$ 計算値 C 50.28 H 4.85 N 5.86 測定値 C 50.19 H 4.69 N 5.74
12		DMSO-d ₆ 1.65-1.95(4H, m) 2.77-2.94(2H, m) 3.15(1H, dd, J=14.0, 9.0Hz) 3.24(1H, dd, J=14.0, 6.0Hz) 3.66(3H, s) 4.00-4.14(2H, m) 4.65-4.90(1H, m) 7.15-7.40(5H, m) 7.87(3H, brs) 8.19(1H, s) 9.45(1H, d, J=6.0Hz) 13.35(1H, s)	KBr 2953 1641 1585 1542 1457 1355 1221	455 (free base, M $^{+}$)	$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$ 計算値 C 51.29 H 5.12 N 5.70 測定値 C 50.78 H 5.17 N 5.58

表8

実施例	化 合 物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm $^{-1}$)	FAB-MS	元素分析 (%)
13		DMSO-d ₆ 1.63-1.95(4H, m) 2.55(3H, s) 2.92-3.07(4H, m) 3.57(3H, s) 3.88(2H, t, J=6.0Hz) 4.65-4.71(1H, m) 7.18-7.30(6H, m) 7.50(1H, s) 8.41(1H, brds) 12.25-12.27(1H, m)	KBr 3423 2951 1743 1618 1571 1541 1434 1205 1065	469 (M $^{+}$)	
14		DMSO-d ₆ 1.84(4H, s) 2.54(3H, s) 2.90-3.25(4H, m) 3.58(3H, s) 3.68(3H, s) 4.02(2H, m) 4.76(1H, m) 7.20-7.32(5H, m) 7.41(1H, m) 8.75(1H, d, J=9Hz)		483 (free base, M $^{+}$)	

85

表9

実施例	化 合 物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm $^{-1}$)	FAB-MS	元素分析 (%)	
15		DMSO-d ₆ 1.79-1.89(4H, m) 2.55(2H, t, J=6.0Hz) 2.85-3.00(2H, m) 3.06(1H, dd, J=15.6, 8.4Hz) 3.57(3H, s) 3.65(3H, s) 4.01-4.11(1H, m) 4.50-4.53(2H, m) 4.59-4.71(1H, m) 6.66(2H, d, J=9.0Hz) 7.06(2H, d, J=6.0Hz) 8.20(1H, brs) 8.65(2H, brs) 9.26(1H, s) 9.40(1H, d, J=4.0Hz) 13.37(1H, s)	KBr 1640 1586 1515 1458 1354 1221	485 (free base, M $^{+}$)	C ₁₇ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₄ ·HCl 計算値 C 50.64 H 5.22 N 5.37 測定値 C 49.62 H 5.29 N 5.46	

86

表10

実施例	化 合 物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
16		DMSO-d ₆ 1.20(3H, t, J=6.0Hz) 1.82-1.88(4H, m) 2.92-2.95(4H, m) 3.09-3.33(2H, m) 3.66(3H, s) 4.03-4.07(2H, m) 4.71-4.79(1H, m) 7.19-7.29(5H, m) 8.20(1H, s) 8.58-8.76(2H, m) 9.48(1H, d, J=6.0Hz) 13.35(1H, s)	KBr 2954 1747 1641 1584 1542 1458 1354 1219	483 (free base, M ⁺)	C ₁₉ H ₂₁ Cl ₃ N ₂ O ₂ ·HCl 計算値 C, 53.14 H, 5.62 N, 5.39 測定値 C, 52.54 H, 5.50 N, 5.40
17		CDCl ₃ 1.80-1.91(2H, m) 1.95-2.07(2H, m) 2.59(6H, s) 2.96-3.13(2H, m) 3.18-3.32(2H, m) 3.73(3H, s) 3.96-4.07(2H, m) 5.15(1H, q, J=6Hz) 7.10-7.30(5H, m) 7.85(1H, s) 9.97(1H, brs)	Neat 2952 2360 1743 1633 1437	483 (M ⁺)	

表11

実施例	化 合 物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
18		CDCl ₃ 1.90-2.01(2H, m) 2.13-2.25(2H, m) 2.83(6H, s) 3.13-3.30(4H, m) 3.81(3H, s) 4.09(2H, t, J=6Hz) 5.02(1H, q, J=7Hz) 7.14-7.43(7H, m) 7.48(1H, s)	Neat 3241 2955 2671 1743 1640 1584 1461	483 (free base, M ⁺)	C ₁₉ H ₂₁ Cl ₃ N ₂ O ₂ ·HCl 計算値 C, 53.14 H, 5.62 N, 5.39 測定値 C, 53.24 H, 5.63 N, 5.34
19		DMSO-d ₆ 1.14(3H, t, J=6.0Hz) 1.70-1.95(4H, m) 2.80-2.95(2H, m) 3.05-3.28(2H, m) 3.95-4.15(4H, m) 4.60-4.75(1H, m) 7.18-7.40(5H, m) 7.91(3H, brs) 8.21(1H, s) 9.47(1H, d, J=6.0Hz) 13.36(1H, s)	KBr 2961 1722 1706 1643 1544 1459 1354 1216	469 (free base, M ⁺)	C ₂₁ H ₂₃ Cl ₃ N ₂ O ₂ ·HCl 計算値 C, 52.34 H, 5.19 N, 5.55 測定値 C, 51.62 H, 5.41 N, 5.48

表12

実施例	化 合 物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
20		DMSO-d ₆ 1.20(3H, t, J=7Hz) 1.81(4H, brs) 2.55-3.39(7H, m) 3.96(2H, brs) 4.01-4.28(2, 3H, m) 5.15(0.7H, m) 6.08(0.3H, brs) 6.63(0.7H, brs) 6.94-7.39(5H, m) 7.91(3H, brs) 10.14(1H, brs)	KBr 3422 2959 1736 1627 1447 1406 1333 1182	483 (M ⁺) (free base, M ⁺)	C ₂₃ H ₂₁ Cl ₂ N ₂ O ₂ ·HCl 計算値 C 53.14 H 5.62 N 5.39 測定値 C 52.85 H 5.69 N 5.24
21		CDCl ₃ 1.16(3H, t, J=8Hz) 1.50-1.75(4H, m) 2.38(3H, s) 2.90-3.05(2H, m) 3.26(2H, dd, J=3, 12Hz) 3.30-3.45(2H, m) 4.00-4.10(2H, m) 5.02-5.10(1H, m) 7.10-7.15(2H, m) 7.20-7.30(3H, m) 8.00(1H, s) 10.76(1H, brs)		483 (M ⁺)	

表13

実施例	化 合 物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
22		DMSO-d ₆ 1.14(3H, t, J=6.0Hz) 1.77-1.91(4H, m) 2.54(3H, t, J=6.0Hz) 2.89-3.00(2H, m) 3.13(1H, dd, J=3, 0.15, 0Hz) 3.22(1H, dd, J=6, 6, 15.0Hz) 4.00-4.11(2H, m) 4.08(2H, q, J=6.0Hz) 4.68-4.79(1H, m) 7.18-7.32(5H, m) 8.21(1H, s) 8.72(2H, brs) 9.48(1H, d, J=6.9Hz) 13.36(1H, s)	KBr 1740 1584 1459 1352 1216	483 (M ⁺) (free base, M ⁺)	C ₂₃ H ₂₁ Cl ₂ N ₂ O ₂ ·HCl 計算値 C 53.14 H 5.62 N 5.39 測定値 C 53.36 H 5.71 N 5.53
23		CDCl ₃ 1.27(3H, t, J=7.5Hz) 1.82-2.04(4H, m) 2.55(6H, s) 2.95-3.11(2H, m) 3.25(2H, d, J=4Hz) 3.93-4.04(2H, m) 4.12-4.22(2H, m) 5.11-5.18(1H, m) 7.13-7.30(5H, m) 7.90(1H, s) 10.31(1H, brs)	Neat 2956 1738 1634 1574 1538 1440	497 (M ⁺)	

表1 4

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
24	<p>DMSO-d₆ 1.13(3H, t, J=7.5Hz) 1.76-1.95(4H, m) 2.74(1H, s) 3.06-3.24(4H, m) 4.04-4.14(4H, m) 4.68-4.75(1H, m) 7.18-7.29(5H, m) 8.21(1H, s) 9.54(1H, brs)</p>	DMSO-d ₆ 1.13(3H, t, J=7.5Hz) 1.76-1.95(4H, m) 2.74(1H, s) 3.06-3.24(4H, m) 4.04-4.14(4H, m) 4.68-4.75(1H, m) 7.18-7.29(5H, m) 8.21(1H, s) 9.54(1H, brs)	Neat 2956 1738 1639 1583 1461	497 (free base, NH ⁺)	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{HCl}$ 計算値 C, 53.99 H, 5.85 N, 5.25 測定値 C, 54.11 H, 5.86 N, 5.27
25	<p>DMSO-d₆ 1.13(3H, t, J=6.0Hz) 1.30-1.82(4H, m) 1.65-1.80(2H, m) 2.80-2.88(2H, m) 3.03-3.27(2H, m) 3.98-4.15(4H, m) 4.60-4.78(1H, m) 7.10-7.40(5H, m) 7.78(3H, brs) 8.19(1H, s) 9.44(1H, d, J=6.0Hz) 13.35(1H, s)</p>	DMSO-d ₆ 1.13(3H, t, J=6.0Hz) 1.30-1.82(4H, m) 1.65-1.80(2H, m) 2.80-2.88(2H, m) 3.03-3.27(2H, m) 3.98-4.15(4H, m) 4.60-4.78(1H, m) 7.10-7.40(5H, m) 7.78(3H, brs) 8.19(1H, s) 9.44(1H, d, J=6.0Hz) 13.35(1H, s)	KBr 1641 1585 1458 1219	497 (free base, NH ⁺)	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{HCl}$ 計算値 C, 53.99 H, 5.85 N, 5.25 測定値 C, 52.75 H, 5.59 N, 4.72

表1 5

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
26	<p>DMSO-d₆ 1.13(3H, t, J=7.1Hz) 1.33-1.36(4H, m) 1.47-1.58(4H, m) 1.73-1.83(2H, m) 2.72-2.82(2H, m) 3.08-3.26(2H, m) 4.03(2H, t, J=6.4Hz) 4.11(2H, q, J=7.1Hz) 4.66-4.73(1H, m) 7.18-7.29(5H, m) 7.73-7.84(3H, m) 8.19(1H, s) 9.45(1H, d, J=7.1Hz) 13.36(1H, s)</p>	DMSO-d ₆ 1.13(3H, t, J=7.1Hz) 1.33-1.36(4H, m) 1.47-1.58(4H, m) 1.73-1.83(2H, m) 2.72-2.82(2H, m) 3.08-3.26(2H, m) 4.03(2H, t, J=6.4Hz) 4.11(2H, q, J=7.1Hz) 4.66-4.73(1H, m) 7.18-7.29(5H, m) 7.73-7.84(3H, m) 8.19(1H, s) 9.45(1H, d, J=7.1Hz) 13.36(1H, s)	KBr 3420 2936 1719 1641 1585 1543 1458 1352 1219	511 (free base, NH ⁺)	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{HCl}$ 計算値 C, 51.80 H, 6.07 N, 5.11 測定値 C, 53.81 H, 6.10 N, 4.96
27	<p>DMSO-d₆ 1.08-1.10(3H, d, J=6.0Hz) 1.17-1.19(3H, d, J=6.0Hz) 1.82(4H, brs) 2.88(2H, brs) 3.10-3.30(2H, m) 4.04(2H, brs) 4.60-4.90(2H, m) 7.21-7.30(5H, m) 7.89(3H, brs) 8.19(1H, s) 9.50(1H, brs) 13.38(1H, brs)</p>	DMSO-d ₆ 1.08-1.10(3H, d, J=6.0Hz) 1.17-1.19(3H, d, J=6.0Hz) 1.82(4H, brs) 2.88(2H, brs) 3.10-3.30(2H, m) 4.04(2H, brs) 4.60-4.90(2H, m) 7.21-7.30(5H, m) 7.89(3H, brs) 8.19(1H, s) 9.50(1H, brs) 13.38(1H, brs)	KBr 3420 2981 1717 1641 1585 1458	483 (free base, NH ⁺)	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{HCl}$ 計算値 C, 53.14 H, 5.62 N, 5.39 測定値 C, 51.51 H, 5.41 N, 4.99

表16

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
28	 -HCl	DMSO-d ₆ 0.82(6H d, J=6.0Hz) 1.74-1.90(4H m) 2.80-2.95(2H m) 3.10-3.28(3H m) 3.86(2H d, J=6.0Hz) 4.06-4.10(2H m) 4.70-4.78(1H m) 7.16-7.32(5H m) 7.85(3H brs) 8.19(1H s) 9.45(1H d, J=7.0Hz) 13.37(1H s)	KBr 3385 2962 1721 1642 1585 1542 1458 1355 1218	497 (free base, MH^+)	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$ 計算値 C 55.99 H 5.85 N 5.25 測定値 C 53.22 H 5.94 N 5.21
29	 -HCl	DMSO-d ₆ 0.82(6H d, J=6.7Hz) 1.75-1.90(5H m) 2.54(3H s) 2.90-3.30(4H m) 3.85(2H d, J=7.0Hz) 4.00-4.10(2H m) 4.60-4.70(1H m) 7.15-7.32(5H m) 8.19(1H s) 8.67(2H brs) 9.50(1H brs) 13.38(1H s)	KBr 3360 2961 1740 1640 1584 1460	511 (free base, MH^+)	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$ 計算値 C 54.80 H 6.07 N 5.11 測定値 C 54.59 H 6.06 N 4.98

表17

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
30	 -HCl	DMSO-d ₆ 1.35(9H s) 1.70-1.94(4H m) 2.77-3.01(2H m) 3.05-3.18(2H m) 4.00-4.10(2H m) 4.52-4.68(1H m) 7.15-7.34(5H m) 7.80-8.03(5H brs) 8.21(1H s) 9.40(1H brs) 13.44(1H s)	KBr 2977 1640 1586 1386 1153	497 (free base, MH^+)	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$ 計算値 C 53.99 H 5.85 N 5.25 測定値 C 53.83 H 6.14 N 5.07
31	 -HCl	DMSO-d ₆ 0.81(3H t, J=6.0Hz) 1.12-1.24(8H m) 1.44-1.54(2H m) 1.78-1.89(4H m) 2.53-2.57(3H m) 2.91-2.98(2H m) 3.10-3.25(2H m) 4.05(4H t, J=6.0Hz) 4.68-4.75(1H m) 7.16-7.35(5H m) 8.20(1H s) 8.70-8.78(2H m) 9.48(1H d, J=9.0Hz) 13.40(1H s)	KBr 3423 2957 2856 1741 1638 1584 1541 1461 1411 1364 1259 1226	553 (free base, MH^+)	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$ 計算値 C 57.00 H 6.66 N 4.75 測定値 C 56.96 H 6.83 N 4.53

表18

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
32		DMSO-d ₆ 1.64-1.87(4H, m) 3.07-3.27(4H, m) 3.67(3H, s) 4.05(2H, t, J=6Hz) 4.71-4.81(1H, m) 6.90-7.60(10H, m) 7.73(1H, t, J=6Hz) 8.20(1H, s) 9.50(1H, d, J=9Hz) 13.35(1H, s)	Neat 3348 1726 1644 1584 1456	497 (free base, MH^+)	
33		DMSO-d ₆ 1.14(3H, t, J=7.5Hz) 1.65-1.86(4H, m) 3.10-3.25(4H, m) 4.05(2H, t, J=6Hz) 4.11(2H, q, J=6Hz) 4.68-4.77(1H, m) 6.88-7.60(10H, m) 7.76(1H, t, J=6Hz) 8.22(1H, s) 9.49(1H, d, J=9Hz) 13.36(1H, s)	Neat 3345 1721 1644 1584 1457	511 (free base, MH^+)	

表19

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
34		DMSO-d ₆ 0.80-1.48(5H, m) 1.50-1.90(10H, m) 2.55(3H, t, J=5.3Hz) 2.96(1H, brs) 3.66(3H, s) 4.04-4.12(2H, m) 4.52-4.62(1H, m) 8.29(1H, s) 8.68(2H, brs) 9.31(1H, d, J=6.8Hz) 13.54(1H, s)	KBr 3290 2925 1750 1584 1461 1225	475 (free base, MH^+)	C ₂₁ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O ₆ ·HCl 晶質 C 51.62 H 6.50 N 5.47 酒石酸 C 51.65 H 6.20 N 5.73
35		DMSO-d ₆ 2.58(3H, s) 2.98-3.13(4H, m) 3.59(3H, s) 3.74-3.83(4H, m) 4.09(2H, t, J=6.0Hz) 4.66-4.74(1H, m) 7.20-7.28(7H, m) 7.53-7.69(1H, m)	KBr 3424 2952 1743 1625 1542 1435 1209 1067	485 (MH ⁺)	

表2 0

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
36	 ·HCl	DMSO-d ₆ 2.54-2.58(3H, m) 3.09-3.22(4H, m) 3.66(3H, s) 3.78(2H, t, J=5.2Hz) 3.83(2H, t, J=4.5Hz) 4.22(2H, t, J=4.5Hz) 4.72-4.80(1H, m) 7.18-7.29(5H, m) 8.20(1H, s) 8.72(2H, m) 9.50(1H, d, J=6.5Hz) 13.36(1H, brds)	KBr 2953 2749 1745 1639 1584 1541 1468 1349 1220	485 (free base, M^{+})	$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$ 計算値 C 50.64 H 5.22 N 5.37 測定値 C 50.64 H 5.13 N 5.27
37	 ·HCl	CDCl ₃ 2.65(3H, s) 2.96-3.15(2H, m) 3.19-3.32(2H, m) 3.74(3H, s) 3.79-3.86(4H, m) 4.18(2H, t, J=6.0Hz) 5.09-5.13(1H, m) 7.12-7.14(2H, m) 7.21-7.28(4H, m) 7.76(1H, s) 9.18(1H, brds)		499 (M^{+})	

表2 1

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
38	 ·HCl	CDCl ₃ 1.25(3H, t, J=7.1Hz) 2.53(3H, s) 2.91-2.95(2H, m) 3.21-3.25(2H, m) 3.62-3.66(2H, m) 3.78-3.82(2H, m) 4.10-4.18(4H, m) 5.11-5.17(1H, m) 7.13-7.26(6H, m) 8.00(1H, s) 11.18(1H, brds)		499 (M^{+})	
39	 ·HCl	DMSO-d ₆ 1.13(3H, t, J=7.0Hz) 2.56(3H, brds) 3.10-3.26(4H, m) 3.76(2H, t, J=5.0Hz) 3.81-3.85(2H, m) 4.11(2L, q, J=7.0Hz) 4.21-4.25(2H, m) 4.69-4.76(1H, m) 7.19-7.30(5H, m) 8.22(1H, s) 8.71(2H, m) 9.55-9.57(1H, m) 13.38(1H, brds)	KBr 2978 1743 1638 1584 1540 1469 1348 1260 1214	499 (free base, M^{+})	$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$ 計算値 C 51.55 H 5.45 N 5.23 測定値 C 51.49 H 5.44 N 5.24

表22

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
40	<p>-HCl</p>	DMSO-d ₆ 1.84(4H, brs) 2.54(3H, s) 2.95(2H, brs) 3.09-3.40(4H, m) 3.33(3H, s) 3.50-3.60(2H, m) 4.05(2H, brs) 4.11(2H, t, J=6Hz) 4.74-4.84(1H, m) 7.20-7.30(5H, m) 8.22(1H, s) 8.74(2H, brs) 9.50(1H, s)		499 (free base, NH^+)	
41	<p>-HCl</p>	DMSO-d ₆ 1.03(3H, t, J=6.2Hz) 1.83(4H, brs) 2.53(3H, t, J=5.3Hz) 2.89-3.60(6H, m) 4.05(2H, m) 4.20(2H, m) 4.76(1H, m) 7.20-7.40(5H, m) 8.19(1H, s) 8.55-8.85(2H, m) 9.48(1H, br) 13.37(1H, s)		527 (free base, NH^+)	

表23

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
42	<p>-HCl</p>	DMSO-d ₆ 1.72-1.94(4H, m) 2.55(3H, t, J=5.5Hz) 2.85-3.02(2H, m) 3.20(3H, s) 3.04-3.28(2H, m) 3.30-3.42(2H, m) 3.48-3.62(2H, m) 3.83-4.08(2H, m) 4.09-4.21(2H, m) 4.77-4.84(1H, m) 7.18-7.35(5H, m) 8.20(1H, s) 8.67(2H, brs) 9.47(1H, d, J=5.0Hz) 13.37(1H, s)		555 (free base, NH^+)	
43	<p>-HCl</p>	DMSO-d ₆ 1.20(3H, t, J=7.4Hz) 1.80-1.84(4H, m) 2.82-2.92(2H, m) 3.14-3.32(2H, m) 4.00-4.04(2H, m) 4.12(2H, q, J=7.4Hz) 4.72(2H, s) 4.76-4.88(1H, m) 7.16-7.34(5H, m) 7.91(2H, bs) 8.21(1H, s) 9.54(1H, d, J=8.8Hz) 13.33(1H, s)	KBr 3426 2960 1751 1640 1585 1458 1178	527 (free base, NH^+)	

表24

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
44	 -HCl	DMSO-d ₆ 1.11(9H,s) 1.77-1.91(4H,m) 2.54(3H,s) 2.75-3.25(4H,m) 4.00-4.10(2H,m) 4.40-4.80(1H,m) 5.76(2H,s) 7.20-7.40(5H,m) 8.17(1H,s) 8.74(2H,brs) 9.55(1H,brs) 13.29(1H,s)	Neat 2971 1754 1640 1584 1460	569 (free base, NH^+)	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_7\text{-HCl}$ 計算値 C 53.52 H 5.82 N 4.82 準定値 C 53.34 H 5.97 N 4.39
45	 -HCl	DMSO-d ₆ 1.15-1.90(14H,m) 2.82-2.93(2H,m) 3.10-3.24(2H,m) 4.01-4.08(2H,m) 4.65-4.75(2H,m) 7.18-7.32(5H,m) 7.92(3H,brs) 8.21(1H,s) 9.47(1H,d) 13.39(1H,brs)	KBr 3422 2939 1718 1641 1585 1458	523 (free base, NH^+)	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_7\text{-HCl}$ 計算値 C 55.77 H 5.94 N 5.00 準定値 C 55.37 H 6.02 N 4.86

表25

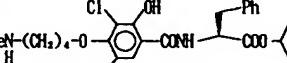
実施例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
46	 ·HCl	DMSO-d ₆ 1. 13-1. 92(10H, m) 2. 55(3H, t, J=6. 0Hz) 2. 85-3. 02(2H, m) 3. 08-3. 26(2H, m) 4. 00-4. 11(2H, m) 4. 60-4. 71(2H, m) 7. 25-7. 34(5H, m) 8. 20(1H, s) 8. 64(2H, brs) 9. 43(1H, d, J=6. 0Hz) 13. 39(1H, s)	KBr 2938 1641 1584 1458 1357 1219	537 (free base, MH ⁺)	^a C ₂₁ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O ₃ ·HCl C 56. 50 H 6. 15 N 4. 88 测定值 C 54. 51 H 5. 63 N 4. 64
47	 ·HCl	DMSO-d ₆ 0. 66-0. 88(4H, m) 0. 92-1. 92(8H, m) 2. 50(6H, t, J=3. 0Hz) 2. 72-2. 92(2H, m) 3. 22-3. 78(4H, m) 4. 04-4. 12(2H, m) 4. 62-4. 96(2H, m) 7. 22-7. 42(6H, m) 8. 20(1H, s) 8. 60(1H, br) 13. 43(1H, s)	KBr 2929 1718 1642 1584 1458 1221	551 (free base, MH ⁺)	

表2 6

実施例	化 合 物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析(%)
48		DMSO-d ₆ : 1.60-2.15(8H, m) 2.72(3H, s) 2.80-3.60(6H, m) 4.05-4.10(2H, m) 4.60-4.91(2H, m) 7.20-7.39(6H, m) 7.82(3H, brs) 8.19-8.26(1H, m)	Neat 2964 1740 1674 1584 1458	538 (free base, M ⁺)	
49		DMSO-d ₆ : 1.40-1.53(2H, m) 1.65-1.96(16H, m) 2.82-2.93(2H, m) 3.13-3.40(2H, m) 4.05(2H, t, J=6Hz) 4.74-4.88(2H, m) 7.08-7.16(5H, m) 7.91(3H, brs) 8.21(1H, s) 9.48(1H, d, J=9Hz) 13.39(1H, s)	KBr 3386 2909 1718 1642 1585 1541 1456	575 (free base, M ⁺)	

103

表2 7

実施例	化 合 物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析(%)
50		DMSO-d ₆ : 1.75-1.91(4H, m) 2.54(3H, t, J=4.5Hz) 2.90-3.08(3H, m) 3.22(1H, dd, J=12, 3Hz) 3.82(2H, d, J=6Hz) 3.98-4.08(2H, m) 4.78-4.88(1H, m) 7.12-7.37(5H, m) 8.27(1H, s) 8.64(1H, t, J=6Hz) 8.70(2H, brs) 9.30(1H, d, J=6Hz) 13.20(1H, brs) 13.52(1H, s)	KBr 3398 2958 1736 1641 1585 1542	512 (free base, M ⁺)	
51		DMSO-d ₆ : 1.77-1.91(4H, m) 2.54(3H, t, J=6Hz) 2.95(2H, brs) 3.03(1H, dd, J=15, 12Hz) 3.22(1H, dd, J=15, 6Hz) 3.64(3H, s) 3.91(2H, d, J=6Hz) 4.00-4.09(2H, m) 4.77-4.87(1H, m) 7.13-7.38(5H, m) 8.27(1H, s) 8.70-8.87(3H, m) 9.34(1H, d, J=9Hz) 13.52(1H, s)	Neat 2951 1747 1661 1584 1556	526 (free base, M ⁺)	

104

表2 8

実施例	化 合 物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
52		DMSO- d_6 1.17(3H, t, J=6.0Hz) 1.62-1.92(4H, m) 2.77-2.97(4H, m) 3.09(1H, dd, J=15.0, 12.0Hz) 3.11-3.35(1H, m) 3.99-4.12(2H, m) 4.82-4.96(1H, m) 7.13-7.36(5H, m) 7.92(2H, brs) 8.25(1H, s) 9.61-9.73(1H, m) 13.23(1H, s)	KBr 2930 1641 1584 1535 1457 1226	485 (free base, MH^+)	$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}\cdot\text{HCl}$ 計算値 C. 50.63 H. 5.21 N. 5.37 測定値 C. 50.40 H. 5.29 N. 5.28
53		DMSO- d_6 1.82(4H, m) 2.80(2H, m) 3.16(1H, dd, J=9.12Hz) 3.24(1H, dd, J=6.12Hz) 4.05(2H, brs) 4.81(1H, ddd, J=6.7.9Hz) 5.14(1H, d, J=12Hz) 5.17(1H, d, J=12Hz) 7.16-7.39(10H, m) 7.91(3H, brs) 8.19(1H, s) 9.50(1H, d, J=7Hz) 13.32(1H, s)	KBr 3397 2958 1719 1642 1586 1543	531 (free base, MH^+)	$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}\cdot\text{HCl}$ 計算値 C. 57.11 H. 5.15 N. 4.93 測定値 C. 56.97 H. 5.22 N. 5.15

表2 9

実施例	化 合 物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
54		DMSO- d_6 1.84(4H, brs) 2.54(3H, t, J=6Hz) 2.95(2H, brs) 3.16(1H, d, J=10.12Hz) 3.25(1H, d, J=6.12Hz) 4.05(2H, brs) 4.81(1H, ddd, J=6.7.9Hz) 4.81(1H, d, J=12Hz) 5.14(1H, d, J=12Hz) 5.17(1H, d, J=12Hz) 7.28-7.87(10H, m) 8.19(1H, s) 8.75(2H, brs) 9.50(1H, d, J=7Hz) 13.32(1H, s)	KBr 3412 3300 2958 2789 1745 1639 1584 1541	545 (free base, MH^+)	$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}\cdot\text{HCl}$ 計算値 C. 57.79 H. 5.37 N. 4.81 測定値 C. 57.34 H. 5.44 N. 4.78
55		DMSO- d_6 1.76-1.95(4H, m) 2.75(6H, s) 3.05-3.30(4H, m) 4.06(2H, t, J=7Hz) 4.75-4.87(1H, m) 5.10-5.20(2H, m) 7.18-7.40(10H, m) 8.18(1H, s) 9.52(1H, brs) 10.20(1H, brs) 13.40(1H, brs)	KBr 2957 2690 1740 1638 1584 1456	558 (free base, MH^+)	$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}\cdot\text{HCl}$ 計算値 C. 58.45 H. 5.58 N. 4.70 測定値 C. 58.18 H. 5.49 N. 4.72

表30

実施例	化 合 物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
56	$\text{H}_2\text{N}-\text{(CH}_2)_4-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl}, \text{OH})_2-\text{CONH}-\text{C}(=\text{O})-\text{COO}(\text{CH}_2)_2-\text{N}=\text{C}_6\text{H}_5$ -HCl	DMSO-d ₆ 1.82(4H, m) 2.95(2H, m) 3.08-3.55(12H, m) 4.04(2H, brs) 4.41(2H, m) 4.88(1H, m) 7.12-7.36(5H, m) 7.97(3H, brs) 8.31(1H, s) 9.63(3H, m)	KBr 3423 2957 1751 1638 1585 1542 1458	553 (free base, MH^+)	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 3\text{HCl}$ 計算値 C, 47.11 H, 5.63 N, 8.45 測定値 C, 45.84 H, 5.72 N, 7.76
57	$\text{H}_2\text{N}-\text{(CH}_2)_4-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl}, \text{OH})_2-\text{CONH}-\text{C}(=\text{O})-\text{COO}-\text{N}=\text{C}_6\text{H}_5$ -HCl	DMSO-d ₆ 1.42-1.86(10H, m) 2.22-2.40(4H, m) 2.72-2.84(2H, m) 3.18-3.28(2H, m) 4.66-4.72(1H, m) 7.16-7.34(5H, m) 7.84(2H, br) 8.20, 8.22(1H, s) 9.34, 9.53 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$) 13.32, 13.48 (1H, s)	KBr 3422 2937 1752 1639 1584 1541 1457 1346 1227	536 (free base, MH^+)	

表31

実施例	化 合 物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
58	$\text{Me}-\text{N}=\text{C}_6\text{H}_4-\text{(CH}_2)_4-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl}, \text{OH})_2-\text{CONH}-\text{C}(=\text{O})-\text{COMe}$ -2HCl	DMSO-d ₆ 2.81(3H, s) 3.13-3.80(10H, m) 4.27-4.47(2H, m) 4.66-4.83(1H, m) 7.13-7.32(5H, m) 8.22(1H, s) 9.49(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$) 13.71(1H, brs)	KBr 1740 1641 1584 1457 1355 1220	510 (free base, MH^+)	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$ 計算値 C, 49.42 H, 5.36 N, 7.20 測定値 C, 47.94 H, 5.52 N, 6.77
59	$\text{Me}-\text{N}(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{(CH}_2)_4-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl}, \text{OH})_2-\text{CONH}-\text{C}(=\text{O})-\text{COMe}$	DMSO-d ₆ 1.15(3H, d, $J=6.2\text{Hz}$) 2.78-3.95(13H, m) 3.67(3H, s) 4.54-4.72(1H, m) 7.17-7.34(5H, m) 7.45(1H, s) 8.69-8.82(1H, m) 12.27-12.36(1H, m)		510(MH^+)	

表3 2

実施例	化 合 物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
60		DMSO-d ₆ 1.30(3H, d, J=6.0Hz) 3.00-3.70(11H, m) 3.67(3H, s) 4.42(2H, s) 4.76(1H, m) 7.18-7.30(5H, m) 8.23(1H, s) 9.52(1H, d, J=9Hz) 9.80(1H, br) 13.39(1H, br)		510 (free base, M ⁺)	
61		DMSO-d ₆ 1.29(3H, d, J=6.3Hz) 3.00-3.20(9H, m) 3.66(3H, s) 4.41(2H, brs) 4.77(1H, m) 7.15-7.30(5H, m) 8.22(1H, s) 8.49(1H, d, J=7.6Hz) 9.70(2H, br) 13.35(1H, brs)	KBr 3427 1736 1641 1458 1222	510 (free base, M ⁺)	旋光度: [α] ²⁵ _D = -53.0° (c=0.37, MeOH)

表3 3

実施例	化 合 物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
62		DMSO-d ₆ 1.30(3H, d, J=6.0Hz) 3.09-3.83(11H, m) 3.67(3H, s) 4.34-4.47(2H, m) 4.73-6.81(1H, m) 7.17-7.29(5H, m) 8.23(1H, s) 9.51(1H, d, J=6.0Hz) 9.63-9.92(1H, m) 13.35-13.47(1H, m)	KBr 3425 2450 1747 1664 1452 1248 1213	510 (free base, M ⁺)	C ₂₁ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₂ ·2HCl 計算値 C 54.16 H 5.13 N 6.11 測定値 C 53.21 H 5.25 N 5.96
63		DMSO-d ₆ 1.34(3H, d, J=6Hz) 2.80(3H, s) 3.00-3.70(11H, m) 3.67(3H, s) 4.37(2H, brs) 4.75(1H, m) 7.15-7.32(5H, m) 8.22(1H, s) 9.50(1H, d, J=6Hz) 13.39(1H, s)		524 (free base, M ⁺)	

表34

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
64	<p>-HCl</p>	DMSO-d ₆ 1.14(3H, t, J=7.0Hz) 2.48-2.52(3H, m) 3.14-3.38(4H, m) 4.11(2H, q, J=7.0Hz) 4.39(2H, bs) 4.63-4.80(1H, m) 7.18-7.32(5H, m) 8.23(1H, s) 9.47(1H, d, J=8.0Hz)	KBr 2950 2784 1745 1637 1589 1544 1465 1369 1264 1097	510 (free base, MH ⁺)	
65		DMSO-d ₆ 1.11(3H, t, J=6.0Hz) 2.60-3.20(3H, m) 4.00-4.10(4H, m) 4.62-4.66(1H, m) 7.20-7.30(5H, m) 7.75(1H, s)	KBr 3422 2940 2360 1736 1638 1456	524 (MH ⁺)	

表35

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
66	<p>-2HCl</p>	DMSO-d ₆ 2.10-2.35(2H, m) 2.80(3H, s) 3.10-3.94(12H, m) 3.66(3H, s) 4.10-4.22(2H, m) 4.62-4.72(1H, m) 7.20-7.41(5H, m) 8.20(1H, s) 9.47(1H, d, J=6.0Hz) 13.3(1H, brs)	KBr 3423 1740 1640 1584 1458 1356 1219	524 (free base, MH ⁺)	C ₁₄ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₄ ·2HCl 計算値 C 50.27 H 5.57 N 7.03 測定値 C 49.88 H 5.56 N 6.93
67	<p>-2HCl</p>	DMSO-d ₆ 1.14(3H, t, J=6.0Hz) 2.23(2H, m) 3.00-3.85(10H, m) 4.05-4.16(4H, m) 4.67-4.77(1H, m) 7.12-7.35(5H, m) 7.50-7.66(1H, m) 8.21(1H, hrs) 9.40-9.60(1H, brs) 9.45(1H, d, J=6.0Hz) 13.40(1H, brs)	KBr 2361 2343 1584 1458 1352 1216	524 (free base, MH ⁺)	C ₁₄ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₄ ·2HCl 計算値 C 50.27 H 5.57 N 7.03 測定値 C 49.68 H 5.68 N 6.66

表 3 6

实验例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
68		DMSO- δ_6 1.21(3H, t, $J=8\text{Hz}$) 2.25(2H, brs) 2.82(3H, s) 3.08-3.90(12H, m) 4.06-4.13(4H, m) 4.70(1H, m) 7.16-7.28(5H, m) 8.21(1H, s) 9.45(1H, d, $J=8\text{Hz}$) 13.35(1H, brs)		538 (free base, MH^+)	
69		DMSO- δ_6 1.12(3H, t, $J=6.9\text{Hz}$) 1.29-1.47(2H, m) 1.73(2H, dd, $J=5.7, 12.0\text{Hz}$) 1.80-1.95(4H, m) 2.85(2H, m) 3.07-3.28(4H, m) 4.04-4.13(4H, m) 4.67-4.75(1H, m) 7.16-7.28(5H, m) 8.20(1H, s) 8.65(1H, brs) 8.87(1H, brs) 9.50(1H, brs) 13.35(1H, brs)	KBr 3372 2940 2805 2726 2489 1739 1642 1585 1544 1460 1412 1360 1352 1219	509 (free base, M^+)	

表 3 7

实验例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
70		DMSO- δ_6 1.23(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$) 1.42-1.57(2H, m) 1.68-1.98(5H, m) 2.69(3H, s) 2.88-2.96(2H, m) 3.10-3.24(2H, m) 3.31-3.39(2H, m) 4.05-4.14(4H, m) 4.72(1H, ddd, $J=6.3, 7.5, 9.1\text{Hz}$) 7.15-7.29(5H, m) 8.21(1H, s) 9.48(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$) 10.34(1H, brs) 13.35(1H, brs)	KBr 3406 2938 1736 1638 1584 1460 1412 1352 1215 1075 957 701	523 (free base, MH^+)	
71		CDCl_3 1.13(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$) 1.70-1.88(4H, m) 2.49-2.53(5H, m) 3.07-3.21(2H, m) 4.06-4.13(4H, m) 4.69(1H, dd, $J=8.4, 15.6\text{Hz}$) 6.67(1H, s) 7.18-7.32(5H, m) 8.04(1H, s) 8.75(1H, brs) 8.99(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$) 12.51(1H, brs)		449.1 (free base, MH^+)	$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$ 计算值 C, 56.91 H, 6.23 N, 5.77 测定值 C, 56.90 H, 6.29 N, 5.73

表 3 8

実 験 例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
72		DMSO- δ_6 1.13(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$) 1.75-1.90(4H, br) 2.74(3H, s) 2.75(3H, s) 3.12-3.33(4H, m) 4.10(4H, m) 4.70(1H, dd, $J=5.4, 14.4\text{Hz}$) 6.65(1H, br) 7.21-7.29(5H, m) 8.04(1H, s) 8.98(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$) 12.51(1H, s)	KBr 3428 2958 2686 1736 1637 1604 1541 1493 1375 1267 1198	463 (free base, MH^+)	
73		CDCl ₃ 1.95-2.10(4H, m) 2.70(3H, s) 3.11(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$) 3.21(2H, m) 3.77(3H, s) 4.01(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$) 5.00(1H, m) 6.38(1H, s) 7.02(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$) 7.14-7.32(5H, m) 7.52(1H, s) 9.43(2H, brs) 12.2(1H, s)	KBr 1741 1637 1489 1265	479 (free base, MH^+)	

表 3 9

実 験 例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
74		DMSO- δ_6 1.13(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$) 1.70-1.89(4H, m) 2.87(2H, m) 3.2(2H, m) 4.0-4.1(4H, m) 4.7(1H, m) 6.65(1H, s) 7.15-7.30(5H, m) 7.92(3H, brs) 8.17(1H, s) 8.98(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$) 12.51(1H, s)	KBr 1736 1601 1489 1373 1263	479 (free base, MH^+)	$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{O}_5 \cdot \text{HCl}$ 計算値 C, 51.23 H, 5.47 N, 5.43 測定値 C, 50.93 H, 5.51 N, 5.34
75		CDCl ₃ 1.27(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$) 1.93-2.02(2H, m) 2.07-2.17(2H, m) 2.71(3H, s) 3.1-3.2(2H, m) 3.2-3.3(2H, m) 4.03(2H, t, $J=6\text{Hz}$) 4.23(2H, q, $J=7\text{Hz}$) 4.98(1H, dt, $J=7, 6\text{Hz}$) 6.39(1H, s) 6.88(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$) 7.14-7.18(2H, m) 7.22-7.32(3H, m) 7.49(1H, s) 9.51(2H, brs) 12.29(1H, brs)	KBr 3374 2960 1736 1638 1599 1376 1266 1199	493 (free base, MH^+)	

表 4 0

実 施 例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
76		DMSO-d ₆ 1.91(4H, m) 2.12(3H, s) 2.37(3H, s) 2.98(2H, m) 3.10-3.30(2H, m) 3.70(3H, s) 3.99(2H, m) 4.78(1H, m) 6.35(1H, s) 7.15-7.30(5H, m) 7.65(1H, s) 8.62(1H, brs) 9.24(2H, brs) 12.09(1H, s)		449 (free base, M-1)	
77		CDCl ₃ 1.13(3H, t, J=7Hz) 1.85-1.95(4H, m) 2.04(3H, s) 2.18(3H, s) 2.51(3H, m) 2.93(2H, m) 3.16-3.20(2H, m) 3.76(2H, m) 4.10(2H, q, J=7Hz) 4.69(1H, m) 7.17-7.32(5H, m) 7.71(1H, s) 9.01(2H, brs) 9.07(1H, d, J=8Hz) 12.66(1H, s)		442 (free base, MH ⁺)	

表 4 1

実 施 例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
78		DMSO-d ₆ 1.63-1.78(4H, m) 2.02(3H, s) 2.55(3H, s) 2.82-3.11(4H, m) 3.62(3H, s) 3.84-3.95(2H, m) 4.58-4.65(1H, m) 6.21(1H, d, J=2.4Hz) 6.24(1H, d, J=2.4Hz) 7.18-7.36(5H, m) 8.38(1H, d, J=7.5Hz) 8.62-8.78(2H, m) 9.70(1H, brs)		415 (free base, MH ⁺)	
79		DMSO-d ₆ 1.80(4H, m) 2.50(3H, m) 2.95(2H, m) 3.08-3.22(2H, m) 3.65(3H, s) 3.95-4.15(2H, m) 4.60-4.75(3H, m) 6.54(1H, s) 7.15-7.32(5H, m) 7.99(1H, s) 8.68(2H, brs) 8.93(1H, d, J=8Hz) 12.54(1H, s)		431 (free base, MH ⁺)	

表 4 2

実 施 例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
60		DMSO- δ_6 1.71-1.83(4H, m) 2.02(3H, s) 2.55(3H, s) 2.88-3.11(4H, m) 3.63(3H, s) 3.92-4.03(1H, m) 6.45(1H, s) 7.08-7.37(5H, m) 8.57-8.78(2H, m) 8.59(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$) 9.80(1H, brs)		493 (free base, MH^+)	
61		DMSO- δ_6 1.79-1.93(4H, m) 2.00(3H, s) 2.56(3H, s) 2.91-3.11(4H, m) 3.63(3H, s) 3.83-3.95(2H, m) 4.60-4.66(1H, m) 7.20-7.36(5H, m) 8.34-8.66(2H, m) 8.93(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$) 9.61(1H, s)		571 (free base, MH^+)	

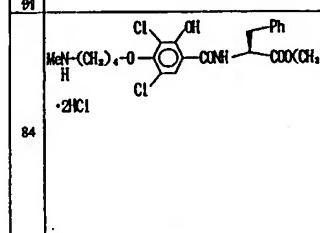
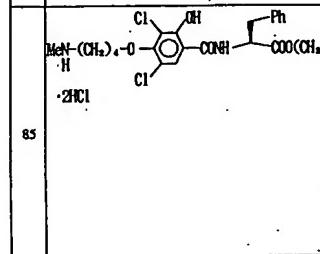
119

表 4 3

実 施 例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
82		DMSO- δ_6 1.19(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$) 1.83(3H, brs) 2.48-2.53(3H, m) 2.94(2H, brs) 3.16-3.34(5H, m) 4.02-4.18(4H, m) 4.76(2H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 4.84-4.92(1H, m) 7.16-7.36(5H, m) 8.22(1H, s) 8.87(2H, brs) 9.56(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$) 13.31(1H, s)	KBr 2961 1750 1461 1178	541 (free base, MH^+)	$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_7 \cdot \text{HCl}$ 計算値 C, 51.96 H, 5.41 N, 4.85 測定値 C, 51.88 H, 5.40 N, 4.82
83		DMSO- δ_6 1.32(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$) 1.82(4H, brs) 2.57(3H, brs) 2.97(2H, brs) 4.06(2H, brs) 4.32(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$) 4.99(1H, dd, $J=5.7, 14.1\text{Hz}$) 7.16-7.36(7H, m) 8.01(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$) 8.23(1H, brs) 8.33(2H, brs) 9.66(1H, brs) 11.3(1H, brs)	KBr 3426 2960 1717 1641 1604 1457 1278 1162	603 (free base, MH^+)	$\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_7\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$ 計算値 C, 56.31 H, 5.20 N, 4.38 測定値 C, 54.81 H, 5.30 N, 4.34

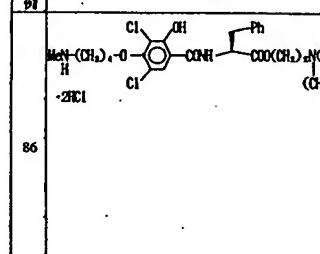
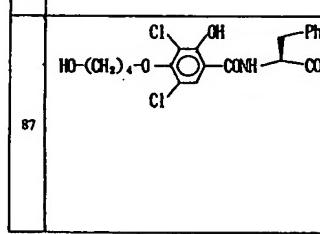
120

表 4 4

実 験 例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
84		DMSO- d_6 1.15(6H, t, $J=7\text{Hz}$) 1.75-2.00(6H, m) 2.49(3H, s) 2.90-3.05(8H, m) 3.10-3.25(2H, m) 4.00-4.21(4H, m) 4.74(1H, m) 7.17-7.30(5H, m) 8.28(1H, s) 8.88(2H, brs) 9.64(1H, brs) 10.43(1H, brs) 13.37(1H, brs)		568 (free base, MH^+)	
85		DMSO- d_6 1.28(12H, m) 1.84(4H, m) 2.53(3H, t, $J=5.7\text{Hz}$) 2.94(2H, m) 3.13-3.93(4H, m) 3.63(2H, m) 4.01(2H, m) 4.37-4.48(1H, m) 7.18-7.29(5H, m) 8.31(1H, s) 8.86(2H, brs) 9.70(1H, brs) 10.03(1H, brs) 13.37(1H, brs)		582 (free base, MH^+)	

1 2 1

表 4 5

実 験 例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
86		DMSO- d_6 0.72-0.97(6H, m) 1.18-1.42(4H, m) 1.51-1.73(4H, m) 1.75-1.83(4H, m) 2.83-3.15(6H, m) 3.16-3.39(5H, m) 4.02-4.10(2H, m) 4.37-4.55(2H, m) 4.75-4.91(1H, m) 7.20-7.30(5H, m) 8.36(1H, s) 8.68-8.96(2H, m) 9.74-9.88(1H, m) 10.56-10.73(1H, m) 13.32-13.47(1H, m)		610 (free base, MH^+)	
87		CDCl_3 1.80-1.89(2H, m) 1.91-2.01(2H, m) 3.21(1H, dd, $J=14, 6\text{Hz}$) 3.28(1H, dd, $J=14, 6\text{Hz}$) 3.76(2H, t, $J=7\text{Hz}$) 3.80(3H, s) 4.12(2H, t, $J=6\text{Hz}$) 5.03(1H, ddd, $J=8, 6, 6\text{Hz}$) 6.77(1H, d, $J=8\text{Hz}$) 7.09-7.13(2H, m) 7.28-7.35(3H, m) 12.64(1H, s)		455 (free base, MH^+)	

1 2 2

表 4 6

实验例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
88 1 2 3		DMSO-d ₆ 1.70(2H, m) 1.85(2H, m) 2.04(2H, m) 2.62(3H, s) 2.93(2H, brs) 3.18-3.30(2H, m) 3.76(3H, s) 5.01(1H, m) 6.65(1H, d, J=7Hz) 6.78(1H, s) 7.09-7.32(5H, m) 9.35(2H, brs) 11.87(1H, s)		384 (free base, MH^+)	
89		DMSO-d ₆ 1.30(2H, m) 1.58(4H, m) 2.49(3H, s) 2.82(2H, t, J=8Hz) 3.11(1H, dd, J=14, 9Hz) 3.19(1H, dd, J=14, 6Hz) 3.65(3H, s) 4.74(1H, m) 6.75(2H, m) 7.18-7.31(5H, m) 7.81(1H, d, J=9Hz) 8.75(2H, brs) 9.00(1H, d, J=8Hz)		399 (free base, MH^+)	

表 4 7

实验例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
90 1 2 4		CDCl ₃ 1.25-1.45(4H, m) 1.55-1.64(2H, m) 1.77-1.87(2H, m) 2.54(2H, t, J=7.5Hz) 2.64(3H, s) 2.90(2H, t, J=7.8Hz) 3.23(2H, m) 6.63(2H, dd, J=8.1, 1.8Hz) 6.77(1H, d, J=1.5Hz) 6.88(2H, d, J=7.8Hz) 7.10-7.32(5H, m) 9.38(2H, brs) 11.90(1H, brs)		413 (free base, MH^+)	

表 4 8

实验例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
91		CDCl ₃ 1.45-1.65(4H, m) 1.90-2.00(2H, m) 2.67(3H, s) 2.86-2.90(2H, t, J=7.5Hz) 2.80-3.05(2H, m) 3.18-3.31(2H, m) 3.80(3H, s) 5.00-5.05(1H, m) 7.15-7.32(6H, m) 9.48(2H, brs) 12.44(1H, s)	KBr 3429 2949 1743 1641 1587	467.0 (free base, MH^+)	C ₂₃ H ₂₈ Cl ₂ N ₂ O ₄ ·HCl 計算值 C, 54.83 H, 5.80 N, 5.56 測定值 C, 54.63 H, 6.07 N, 5.48
92		DMSO-d ₆ 1.36(2H, m) 1.45-1.65(4H, m) 2.49(3H, s) 2.62(2H, t, J=7Hz) 2.83(2H, m) 3.15(2H, m) 3.64(3H, s) 4.74(1H, m) 6.92(1H, s) 7.16-7.31(5H, m) 7.93(1H, s) 8.76(2H, brs) 9.05(1H, d, J=8Hz) 12.01(1H, s)		433 (free base, MH^+)	

125

表 4 9

实验例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
93		CDCl ₃ 1.28(3H, t, J=7.2Hz) 1.40-1.51(2H, m) 1.57-1.67(2H, m) 1.84-1.95(2H, m) 2.62-2.68(5H, m) 2.88-3.01(2H, m) 3.16-3.29(2H, m) 4.24(2H, q, J=7.2Hz) 4.99(1H, ddd, J=5.2, 6.2, 7.5Hz) 6.77(1H, m) 7.17-7.33(6H, m) 7.35(1H, s) 9.41(2H, brs) 11.67(1H, brs)	KBr 3422 2940 1738 1644 1538 1484 1407 1373 1207 1096 1027 700	447 (free base, MH^+)	
94		CDCl ₃ 1.27(3H, t, J=7.1Hz) 1.34-1.46(2H, m) 1.61-1.71(2H, m) 1.83-1.94(2H, m) 2.69(2H, t, J=7.5Hz) 2.78(3H, s) 2.79(3H, s) 2.92-3.00(2H, m) 3.18-3.30(2H, m) 4.22(2H, q, J=7.1Hz) 4.99(1H, ddd, J=6.0, 6.0, 7.2Hz) 6.88(1H, s) 7.12-7.18(3H, m) 7.23-7.34(3H, m) 7.42(3H, s) 11.60(1H, brs) 12.26(1H, brs)	KBr 3421 2941 2693 1739 1644 1539 1483 1405 1372 1212 1095 1029 957 862 749 703	461 (free base, MH^+)	

126

表 5 0

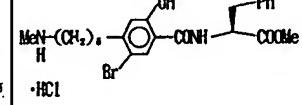
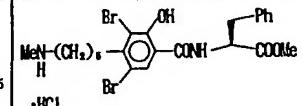
实验例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
95 127		CDCl ₃ 1.4-1.6(4H, m) 1.90(2H, m) 2.50-2.66(3H, m) 2.94(2H, t, J=7.5Hz) 3.20(2H, m) 5.02(1H, s) 6.77(1H, s) 7.16-7.36(6H, m) 7.54(1H, s) 9.38(2H, brs) 11.57(1H, brs)	KBr 3375 1744 1641 1604 1540	477 (free base, MH^+)	
96		CDCl ₃ 1.47-1.60(4H, m) 1.96(2H, m) 2.68(3H, s) 2.94(4H, m) 3.24(2H, dt, J=7.8, 6.3Hz) 3.80(3H, s) 5.05(1H, q, J=6.9Hz) 7.14-7.34(6H, m) 7.50(1H, s)		557 (free base, MH^+)	

表 5 1

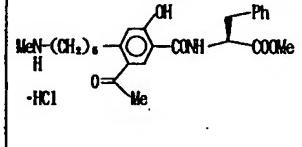
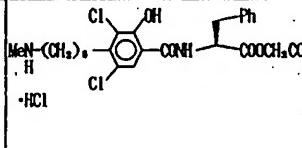
实验例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
97 128		CDCl ₃ 1.45(2H, m) 1.55(2H, m) 1.87(2H, m) 2.46(3H, s) 2.67(3H, s) 2.80(2H, m) 2.94(2H, m) 3.19(1H, dd, J=14, 7Hz) 3.30(1H, dd, J=14, 5Hz) 3.80(3H, s) 5.00(1H, dd, J=8, 7, 5Hz) 6.74(1H, s) 7.16-7.34(5H, m) 7.83(1H, d, J=8Hz) 7.93(1H, s) 9.31(2H, brs) 11.84(1H, brs)		441 (free base, MH^+)	
98		DMSO- δ_6 1.19(3H, t, J=7Hz) 1.30-1.63(6H, m) 2.85-2.90(2H, m) 3.17(1H, dd, J=14, 11Hz) 3.21(1H, dd, J=14, 5Hz) 4.14(2H, q, J=7Hz) 4.77(2H, q, J=1Hz) 4.88(1H, m) 7.17-7.34(5H, m) 8.13(1H, s) 8.60(2H, brs) 9.35(1H, d, J=8Hz) 13.14(1H, s)		539 (free base, MH^+)	

表 5 2

实验例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
99		CDCl ₃ 1.38(3H, t, $J=6.9\text{Hz}$) 1.40-2.0(6H, m) 2.65(3H, s) 2.80-3.00(4H, m) 3.38(2H, d, $J=6.3\text{Hz}$) 4.37(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$) 5.22(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$) 7.08(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$) 7.23-7.38(7H, m) 8.07(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$) 9.44(2H, brs)		601 (free base, MH^+)	
100		DMSO-d ₆ 1.13(3H, t, $J=9\text{Hz}$) 1.20-1.60(7H, m) 1.80-1.87(2H, m) 2.70(3H, s) 2.80-2.95(4H, m) 3.10-3.40(4H, m) 4.11(2H, q, $J=9\text{Hz}$) 4.70(1H, m) 7.18-7.30(5H, m) 8.11(1H, s) 9.47(1H, d, $J=8\text{Hz}$) 9.75(1H, brs) 13.15(1H, brs)		521 (free base, MH^+)	

1 2 9

表 5 3

实验例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
101		DMSO-d ₆ 1.15(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$) 1.20-1.40(4H, m) 1.45-1.65(3H, m) 1.73-1.85(2H, m) 2.51(2H, s) 2.70-2.90(2H, m) 3.10-3.30(4H, m) 4.11(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$) 4.72(1H, dd, $J=6.0, 14.0\text{Hz}$) 7.15-7.30(5H, m) 8.13(1H, s) 8.87(1H, brs) 9.49(1H, brd, $J=6.0\text{Hz}$) 13.2(1H, brs)		507 (free base, MH^+)	
102		KBr 1.12(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$) 1.93(2H, brs) 2.92(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$) 3.09-3.78(12H, m) 4.10(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$) 4.71(1H, ddd, $J=6.0, 7.2, 9.3\text{Hz}$) 7.17-7.28(5H, m) 8.16(1H, s) 9.31(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$) 9.64(2H, brs) 11.79(1H, brs) 13.20(1H, brs)	3396 2933 2656 1734 1644 1589 1543 1455 1405 1372 1254 1214 1099 1014 701	508.0 (free base, MH^+)	

1 3 0

表 5 4

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm $^{-1}$)	FAB-MS	元素分析 (%)
103 1.3.1.		DMSO-d ₆ 1.13(3H, t, J=7.2Hz) 1.77-2.12(6H, m) 2.85-3.27(7H, m) 3.48(1H, brd, J=8.6Hz) 4.10(2H, q, J=7.2Hz) 4.67-4.78(1H, m) 7.19-7.28(5H, m) 8.15(1H, s) 8.22(3H, brs) 9.49(1H, brd, J=7.1Hz) 10.27(1H, brs) 13.22(1H, brs)		322.1 (free base, MH^+)	
104		CDCl ₃ 0.90-2.05(20H, m) 2.50-2.70(5H, m) 2.96(2H, m) 3.82(1H, s) 4.82(1H, m) 6.68(1H, s) 7.45(1H, s) 7.52(1H, d, J=8.1Hz)		439 (free base, MH^+)	

表 5 5

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm $^{-1}$)	FAB-MS	元素分析 (%)
105 1.3.2.		DMSO-d ₆ 1.87(4H, bs) 2.52(3H, d, J=8.5Hz) 2.86-3.02(4H, m) 3.04-3.14(1H, m) 3.48(3H, s) 4.09(2H, bs) 4.42-4.62(1H, m) 7.14-7.32(5H, m) 7.54(1H, s) 7.56-7.68(2H, m) 7.72-7.82(1H, m) 8.02(2H, d, J=7.6Hz) 9.04(1H, d, J=7.6Hz)		568 (free base, MH^+)	
106		DMSO-d ₆ 1.84(4H, s) 2.17(3H, s) 2.55(2H, s) 2.95-3.10(4H, m) 3.40(3H, s) 3.65(3H, s) 4.05(2H, s) 4.63(1H, m) 7.20-7.35(5H, m) 7.50(1H, s) 8.66(1H, brs) 8.91(1H, d, J=9.0Hz)		511 (free base, MH^+)	

表 5 6

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm $^{-1}$)	FAB-MS	元素分析 (%)
107		DMSO-d ₆ 1.15(3H, d, J=8.0Hz) 1.17(3H, d, J=6.0Hz) 1.40-1.90(4H, m) 2.50-2.58(3H, m) 2.65-2.73(1H, m) 2.90-3.17(3H, m) 3.63(3H, s) 4.00-4.05(2H, m) 4.55-4.62(1H, m) 7.20-7.33(5H, m) 7.44(1H, s) 8.70-8.85(2H, m) 8.95(1H, d, J=7.0Hz)	KBr 3285 2950 2723 1768 1745 1648	539 (free base, $\text{M}^{+}\text{Cl}^{-}$)	$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$ 計算値 C. 54.22 H. 5.78 N. 4.66 測定値 C. 54.24 H. 5.75 N. 4.83
108		DMSO-d ₆ (400MHz) 1.22(3H, s) 1.78-1.90(4H, m) 2.53(3H, m) 2.90-3.03(3H, m) 3.13(1H, dd, J=13.82, 5.53Hz) 3.62(3H, s) 4.00-4.08(2H, m) 4.53-4.60(1H, m) 7.20-7.32(5H, m) 7.38(1H, s) 8.82(2H, brs) 8.97(1H, d, J=7.80Hz)	Neat 2957 1749 1666 1456	553 (free base, $\text{M}^{+}\text{Cl}^{-}$)	

133

表 5 7

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm $^{-1}$)	FAB-MS	元素分析 (%)
109		DMSO-d ₆ 1.90-1.97(4H, m) 2.53(3H, t, J=6Hz) 2.99-3.12(7H, m) 3.16(1H, dd, J=12, 6Hz) 3.66(3H, s) 4.00-4.10(2H, m) 4.56-4.65(1H, m) 7.20-7.34(5H, m) 7.57(1H, s) 8.12(3H, brs) 8.88(2H, brs) 9.08(1H, d, J=6Hz)	KBr 3422 2954 1741 1646 1456	540 (free base, $\text{M}^{+}\text{Cl}^{-}$)	
110		DMSO-d ₆ 1.84(4H, bs) 2.11(3H, s) 2.49(2H, bs) 2.88-3.22(4H, m) 3.63(3H, s) 4.05(2H, bs) 4.52-4.68(1H, m) 4.82(2H, bs) 7.12-7.34(5H, m) 7.54(1H, s) 8.85(2H, br) 8.99(1H, d, J=7.6Hz)		571 (free base, $\text{M}^{+}\text{OAc}^{-}$)	

134

表5 8

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
111		DMSO-d ₆ 1.39-1.36(4H, m) 2.54(3H, brs) 2.65-2.82(4H, m) 2.90-3.05(3H, m) 3.14(1H, dd, J=15, 3Hz) 3.62(3H, s) 4.00-4.08(2H, m) 4.57-4.65(1H, m) 5.12(2H, s) 7.18-7.40(10H, m) 7.50(1H, s) 8.77(2H, brs) 8.94(1H, d, J=9Hz)	Neat 2954 2728 1778 1739 1667	659 (free base, MH ⁺)	
112		DMSO-d ₆ 1.1-1.9(4H, m) 2.49-2.51(1H, m) 2.54(3H, s) 2.93-3.17(4H, m) 3.63(3H, s) 4.0-4.10(2H, m) 4.55-4.15(1H, m) 7.23-7.32(5H, m) 7.44(1H, s) 8.72(2H, brs) 8.95(1H, d, J=7.0Hz)	KBr 3422 2935 1745 1654 1452	579 (free base, MH ⁺)	C ₂₁ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₄ ·HCl 計算値 C, 56.55 H, 6.05 N, 4.55 測定値 C, 56.17 H, 6.16 N, 4.48

135

表5 9

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
113		DMSO-d ₆ 1.78-1.96(4H, m) 2.75(6H, brs) 2.95(1H, dd, J=15, 9Hz) 3.05-3.16(3H, m) 3.48(3H, s) 4.10(2H, t, J=6Hz) 4.48-4.56(1H, m) 7.17-7.29(5H, m) 7.49-7.65(3H, m) 7.73-7.81(1H, m) 8.00-8.05(2H, m) 9.04(1H, d, J=6Hz) 10.05(1H, brs)	Neat 2953 1747 1663 1453	587 (free base, MH ⁺)	
114		DMSO-d ₆ 1.8-1.9(4H, m) 2.53(3H, s) 2.80-3.15(4H, m) 3.32(3H, s) 3.51(3H, s) 4.05-4.10(2H, m) 4.51-4.60(1H, m) 7.19-7.61(9H, m)	KBr 3433 2948 2719 1744 1645 1457	587 (free base, MH ⁺)	C ₂₂ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O ₄ ·HCl 計算値 C, 57.75 H, 5.33 N, 4.49 測定値 C, 57.71 H, 5.31 N, 4.47

136

表 6 0

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
115 137		DMSO-d ₆ 1.76-1.94(4H, m) 2.23(3H, s) 2.30(6H, s) 2.50-2.58(3H, m) 2.86-3.03(3H, m) 3.11(1H, dd, J=13.5, 6.0Hz) 3.56(3H, s) 4.02-4.12(2H, m) 4.52-4.63(1H, m) 6.98(2H, s) 7.13-7.31(5H, m) 7.41(1H, s) 8.69(1H, brs) 9.08(1H, d, J=6.0Hz)	KBr 1748 1455 1211 1057	615 (free base, MH^+)	$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{HCl}$ 計算値 C, 58.95 H, 5.72 N, 4.30 測定値 C, 58.95 H, 5.98 N, 4.21
116		DMSO-d ₆ 1.26(3H, t, J=7.6Hz) 1.85(4H, bs) 2.56(3H, t, J=5.6Hz) 2.84-3.22(4H, m) 3.64(3H, s) 4.06(2H, bs) 4.22(2H, q, J=7.6Hz) 4.58-4.66(1H, m) 7.20-7.38(5H, m) 7.54(1H, s) 8.76(2H, brs) 9.01(1H, d, J=8.2Hz)	KBr 3423 2955 1774 1746 1669 1247 1215 1029	541 (free base, MH^+)	

表 6 1

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
117 138		DMSO-d ₆ 1.15(3H, t, J=6.0Hz) 1.76-1.91(4H, m) 2.17(3H, s) 2.50-2.59(3H, m) 2.90-3.07(3H, m) 3.14(1H, dd, J=6.0, 15.0Hz) 4.00-4.15(4H, m) 4.55-4.62(1H, m) 7.20-7.33(5H, m) 7.51(1H, s) 8.69(2H, brs) 8.89(1H, d, J=9.0Hz)	KBr 1646 1528 1456 1372 1190	525 (free base, MH^+)	$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{HCl}$ 計算値 C, 53.44 H, 5.56 N, 4.99 測定値 C, 52.79 H, 5.46 N, 4.94
118		DMSO-d ₆ 0.95-1.02(3H, d, J=6.0Hz) 1.03-1.12(3H, d, J=6.0Hz) 1.78-1.92(4H, m) 2.18(3H, s) 2.51-2.58(3H, brs) 2.39-3.17(3H, m) 3.11(1H, dd, J=13.5, 6.0Hz) 4.00-4.12(2H, m) 4.48-4.60(1H, m) 4.88(1H, t, J=12.0, 6.0Hz) 7.19-7.36(5H, m) 7.52(1H, s) 8.74(1H, brs) 8.77(1H, d, J=9.0Hz)	KBr 1734 1655 1456 1373 1201	539 (free base, MH^+)	$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{HCl}$ 計算値 C, 54.22 H, 5.78 N, 4.86 測定値 C, 54.04 H, 5.68 N, 5.01

表 6 2

实验例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
119		DMSO-d ₆ 1.00(3H, d, J=6Hz) 1.04(3H, d, J=6Hz) 1.75-1.90(4H, m) 2.82-3.09(4H, m) 4.05-4.12(2H, m) 4.40-4.50(1H, m) 4.70-4.85(1H, m) 7.05-8.05(14H, m) 9.02(1H, d, J=7.0Hz)	KBr 3420 2980 1749 1669 1522 1452	539 (free base, MH^+)	$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$ 计算值 C 57.75 H 5.33 N 4.49 测定值 C 56.70 H 5.21 N 4.36
120		DMSO-d ₆ 1.00(3H, d, J=6Hz) 1.04(3H, d, J=6Hz) 1.80-1.93(4H, m) 2.54(3H, t, J=6Hz) 2.90-3.00(3H, m) 3.05(1H, dd, J=15.0Hz) 4.05-4.13(2H, m) 4.40-4.50(1H, m) 4.74-4.81(1H, m) 7.17-7.29(5H, m) 7.55-7.63(3H, m) 7.73-7.80(1H, m) 8.00-8.05(2H, m) 8.74(2H, brs) 9.02(1H, d, J=9Hz)	Neat 2980 1746 1668 1453	601 (free base, MH^+)	

139

表 6 3

实验例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
121		DMSO-d ₆ 1.28(3H, d, J=6.40Hz) 2.17(3H, s) 2.90-3.90(11H, m) 4.38-4.40(2H, m) 4.45-4.61(1H, m) 7.15-7.30(5H, m) 7.52(1H, s) 7.75(1H, d, J=7.0Hz) 9.50-9.80(2H, m)		537 (free base, MH^+)	
122		DMSO-d ₆ 1.29(3H, d, J=6.3Hz) 2.18(3H, s) 3.02(1H, d, J=15.0, 8.5Hz) 3.16(1H, d, J=15.0, 6.0Hz) 2.90-3.80(9H, m) 3.65(3H, s) 4.31-4.48(2H, m) 4.55-4.68(1H, m) 7.18-7.37(5H, m) 7.52(1H, s) 8.92(1H, d, J=14.0Hz) 9.58(2H, brs)	KBr 3422 1742 1664 1455 1368 1188 1151	551 (free base, MH^+)	$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 2\text{HCl}$ 计算值 C 49.94 H 5.32 N 6.72 测定值 C 48.39 H 5.16 N 6.46

140

表6 4

実施例	化 合 物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
123		DMSO-d ₆ 1.29(3H, d, J=6.3Hz) 2.95(1H, dd, J=9.9, 13.8Hz) 3.09(1H, dd, J=9.9, 13.8Hz) 3.20-3.80(8H, m) 3.48(3H, s) 4.44(1H, brs) 4.49-4.55(2H, m) 7.18-7.28(5H, m) 7.56(1H, s) 7.62(2H, t, J=7.5Hz) 7.78(1H, t, J=7.5Hz) 7.53(2H, d, J=8.4Hz) 9.06(1H, d, J=7.8Hz)	KBr 3430 1747 1664	614 (free base, MH ⁺)	旋光度: [α] ²⁵ _D = -26.8° (c=1.01, MeOH)
124		DMSO-d ₆ 1.29(3H, d, J=6.2Hz) 2.95(1H, dd, J=13.8, 9.8Hz) 3.09(1H, dd, J=13.8, 5.4Hz) 3.12-3.33(3H, m) 3.48(3H, s) 4.42-4.57(3H, m) 7.18-7.29(5H, m) 7.56-7.64(3H, m) 7.75-7.80(1H, m) 8.01-8.04(2H, m) 9.05(1H, d, J=7.8Hz) 9.55-9.87(2H, m)	KBr 3422 1741 1642 1585 1458 1357 1221	614 (free base, MH ⁺)	C ₂₁ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₄ ·2HCl 計算値 C, 49.42 H, 5.36 N, 7.20 測定値 C, 48.47 H, 5.58 N, 6.91

表6 5

実施例	化 合 物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
125		DMSO-d ₆ 1.15(3H, t, J=7.3Hz) 2.18(3H, s) 2.80(3H, s) 3.02(1H, dd, J=9.5, 13.8Hz) 3.14(1H, dd, J=5.7, 13.8Hz) 3.15-3.68(10H, m) 4.09(2H, q, J=7.3Hz) 4.38(2H, bs) 4.59(1H, ddd, J=5.7, 9.5, 7.6Hz) 7.28-7.33(5H, m) 7.53(1H, s) 8.91(1H, d, J=7.6Hz)	KBr 3433 2984 2418 1769 1735 1666 1529 1456 1378 1195 1064	566 (free base, MH ⁺)	

表6 6

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm $^{-1}$)	FAB-MS	元素分析 (%)
126		DMSO-d ₆ 1.83(4H, bs) 2.54(3H, t, J=5.6Hz) 2.95(2H, bs) 3.08-3.78(2H, m) 4.05(2H, bs) 4.62-4.72(1H, m) 7.20-7.38(5H, m) 8.21(1H, s) 8.70(2H, bs) 9.36(1H, d, J=7.7Hz) 13.47(1H, s)		455 (free base, MH ⁺)	
127		DMSO-d ₆ 1.69-1.92(4H, m) 2.79-2.96(2H, m) 3.09(1H, dd, J=15.0, 10.5Hz) 3.26(1H, dd, J=15.0, 6.6Hz) 3.96-4.11(2H, m) 4.63-4.77(1H, m) 7.13-7.35(5H, m) 7.86(3H, brs) 8.20(1H, s) 8.35(1H, d, J=9.0Hz) 12.10(1H, brs) 13.46(1H, s)	KBr 2971 1638 1585 1541 1457 1221	441 (free base, MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₂ ·HCl 計算値 C, 50.27 H, 4.85 N, 5.86 測定値 C, 50.22 H, 5.16 N, 5.47

表6 7

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm $^{-1}$)	FAB-MS	元素分析 (%)
128		DMSO-d ₆ 1.70-1.90(4H, m) 2.76(4H, s) 3.10-3.40(4H, m) 4.04-4.08(2H, t, J=7Hz) 4.60-4.75(1H, m) 7.19-7.30(5H, m) 8.18(1H, s) 9.41(1H, brs)	KBr 3422 1735 1638 1584 1458	469 (free base, MH ⁺)	
129		CD ₃ CO ₂ D 1.51(3H, s) 3.10-3.40(2H, m) 3.70-4.30(5H, m) 4.51-4.60(2H, m) 5.09-5.06(2H, m) 7.29-7.21(5H, m) 7.94(1H, s)	KBr 3418 2941 1734 1641 1457	495 (free base, MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₂ ·2HCl 計算値 C, 48.52 H, 5.13 N, 7.38 測定値 C, 47.55 H, 5.02 N, 6.72

表 6-8

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
145	<p>DMSO-d_6 1.28-1.38(2H, m) 1.50-1.64(4H, m) 2.50(3H, s) 2.62(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$) 2.80-2.89(2H, m) 3.07(1H, dd, $J=8.9, 13.9\text{Hz}$) 3.20(1H, dd, $J=4.8, 13.9\text{Hz}$) 4.69(1H, ddd, $J=4.8, 7.8, 8.9\text{Hz}$) 6.89(1H, s) 7.12-7.30(5H, m) 7.94(1H, s) 8.59(2H, brs) 8.98(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$) 12.05(1H, brs) 12.98(1H, brs)</p>		KBr 3368 2940 1733 1639 1543 1485 1408 1357 1258 1203 701	419 (free base, MH^+)	
131	<p>DMSO-d_6 1.25-1.40(2H, m) 1.50-1.70(4H, m) 2.80-2.70(8H, m) 2.94-3.40(4H, m) 4.68(1H, m) 6.90(1H, s) 7.09-7.20(5H, m) 7.95(1H, s) 8.97(1H, brs)</p>			433 (free base MH^+)	

表 6-9

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
146	<p>DMSO-d_6 1.32-1.64(6H, m) 2.85(4H, m) 3.12-3.34(2H, m) 3.57(3H, s) 4.68-4.72(1H, m) 7.16-7.30(5H, m) 8.13(1H, s) 8.65(2H, brs) 9.38(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$) 13.14(1H, brs)</p>			453 (free base, MH^+)	
133	<p>DMSO-d_6 1.35(2H, m) 1.45-1.66(4H, m) 2.59(6H, s) 2.75(2H, m) 2.83(2H, m) 2.96(1H, dd, $J=9, 14\text{Hz}$) 3.13(1H, dd, $J=5, 14\text{Hz}$) 4.62(1H, dd, $J=5, 8\text{Hz}$) 7.15-7.2(2H, m) 7.2-7.3(4H, m) 7.60(1H, s)</p>			467 (free base, MH^+)	

表 7 0

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
134		DMSO-d ₆ 2.79(3H, s) 3.04-4.10(12H, m) 4.33(2H, brs) 4.70(1H, m) 7.17-7.30(5H, m) 8.21(1H, d, J=8Hz) 9.36(1H, d, J=8Hz) 13.47(1H, brs)		496 (free base, MH^+)	
135		DMSO-d ₆ 1.36(2H, m) 1.69(2H, dd, J=6.3, 12.6Hz) 1.75-2.0(3H, m) 2.67(3H, s) 2.87(2H, m) 2.95(1H, dd, J=8.4, 14.5Hz) 3.11(1H, dd, J=5.4, 14.1Hz) 3.93(2H, t, J=6.3Hz) 4.64(1H, dd, J=5.7, 7.5Hz) 7.17-7.29(5H, m) 7.59(1H, s) 11.72(1H, brs)		495 (free base, MH^+)	

1 4 7

表 7 1

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
136		DMSO-d ₆ 1.41-1.69(4H, m) 2.50-2.57(3H, m) 2.63-2.92(2H, m) 3.11(1H, dd, J=13.5, 9.0Hz) 3.21(1H, dd, J=13.5, 6.6Hz) 3.48-3.59(2H, m) 3.05(3H, s) 4.67-4.79(1H, m) 5.63(1H, brs) 7.17-7.34(5H, m) 8.02(1H, s) 8.57(2H, brs) 9.18(1H, d, J=9.0Hz) 13.43(1H, s)		468 (free base, MH^+)	
137		DMSO-d ₆ 1.29-1.84(8H, m) 2.69(3H, s) 2.88-3.36(4H, m) 3.73(3H, s) 4.82-4.96(1H, m) 6.93(1H, d, J=8.5Hz) 7.18-7.34(5H, m) 7.93(1H, t, J=4.2Hz)	KBr 3422 2939 1741 1638 1542	428 (free base, MH^+)	

1 4 8

表72

実施例	化 合 物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
138		DMSO-d ₆ 1.83(4H, bs) 2.82-2.94(2H, m) 3.16-3.32(2H, m) 4.02-4.06(2H, m) 4.88-5.02(1H, m) 7.06-7.42(8H, m) 7.62(2H, d, J=8.1Hz) 7.86(2H, bs) 8.32(1H, s) 10.38(1H, s)	KBr 3412 2954 1638 1599 1542 1445 1066	516 (free base, NH ⁺)	
139		DMSO-d ₆ 1.74-1.87(4H, m) 2.83-2.92(2H, m) 2.95-3.03(1H, m) 3.14-3.22(1H, m) 3.99-4.06(2H, m) 4.65-4.74(1H, m) 7.14-7.34(6H, m) 7.68-7.81(4H, m) 8.23(1H, s) 9.19-9.21(1H, m) 13.56(1H, s)	KBr 2955 1677 1458 1413 1352 1261 1203 1138	440 (free base, NH ⁺)	C ₂₁ H ₂₃ Cl ₂ N ₂ O ₄ ·HCl 計算値 C: 50.38 H: 5.07 N: 8.81 測定値 C: 47.87 H: 4.6 N: 7.31

1 1 9

表73

実施例	化 合 物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
140		DMSO-d ₆ 1.80-1.84(4H, m) 2.62(3H, d, J=4.5Hz) 2.85-2.89(2H, m) 3.00(1H, dd, J=13.7, 10.8Hz) 3.16(1H, dd, J=13.7, 4.2Hz) 4.00-4.16(2H, m) 4.66-4.73(1H, m) 7.13-7.32(5H, m) 7.82-7.97(3H, m) 8.20(1H, q, J=4.5Hz) 8.27(1H, s) 9.31(1H, d, J=8.2Hz) 13.56(1H, s)	KBr 3422 2940 1641 1584 1458 1412 1348 1228	454 (free base, NH ⁺)	C ₂₁ H ₂₃ Cl ₂ N ₂ O ₄ ·HCl 計算値 C: 51.39 H: 5.34 N: 8.56 測定値 C: 50.03 H: 5.38 N: 8.15
141		DMSO-d ₆ 1.78-1.86(4H, m) 2.78-2.94(2H, m) 3.18-3.78(2H, m) 4.02-4.10(2H, m) 4.86-4.96(1H, m) 7.12-7.42(8H, m) 7.60-7.66(2H, m) 7.32(2H, bs) 8.32(1H, s) 9.42(1H, d, J=8.8Hz) 10.44(1H, s)	KBr 2954 1670 1639 1542 1508 1217 1065	534 (free base, NH ⁺)	

1 5 0

表74

実施例	化 合 物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
142		DMSO-d ₆ 1.73-1.88(4H, m) 2.79-2.92(2H, m) 3.08-3.30(2H, m) 4.01-4.07(2H, m) 5.02-5.32(1H, m) 7.17-7.21(2H, m) 7.28-7.31(2H, m) 7.45-7.47(2H, m) 7.84-8.08(5H, m) 8.30(1H, s) 8.37(1H, d, J=6.0Hz) 9.40(1H, d, J=9.0Hz) 11.24(1H, s) 13.42(1H, s)	KBr 3423 2957 1643 1572 1541 1439 1337 1260 1228	517 (free base, MH ⁺)	C ₂₃ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₄ ·HCl 計算値 C 50.87 H 4.78 N 9.49 測定値 C 49.81 H 5.14 N 9.27
143		DMSO-d ₆ 1.70-1.90(4H, m) 2.58(3H, s) 2.75-3.00(4H, m) 3.88-3.98(2H, m) 4.56-4.59(1H, m) 7.16-7.33(5H, m) 7.55(1H, s) 8.78(1H, m)	KBr 3422 1624 1570 1542 1431	470 (MH ⁺)	

151

152

表75

実施例	化 合 物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
144		DMSO-d ₆ 1.80-1.86(4H, m) 2.35(3H, s) 2.84-2.90(2H, m) 3.34-3.47(2H, m) 4.00-4.06(2H, m) 5.56-5.64(1H, m) 7.19-7.34(5H, m) 7.96(3H, brs) 8.22(1H, s) 9.86(1H, d, J=9Hz) 13.19(1H, brs)	KBr 3421 2935 1638 1598 1542 1457	479 (free base, MH ⁺)	
145		DMSO-d ₆ 1.70-1.92(4H, m) 2.73-3.01(4H, m) 3.42-3.58(2H, m) 3.95-4.11(2H, m) 4.13-4.32(1H, m) 4.97(1H, brs) 7.09-7.33(5H, m) 7.91(3H, brs) 8.25(1H, s) 8.92(1H, d, J=9.0Hz) 13.98(1H, s)	KBr 3421 2950 1637 1583 1458	427 (free base, MH ⁺)	C ₂₃ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₄ ·HCl 計算値 C 51.80 H 5.43 N 6.04 測定値 C 50.96 H 5.46 N 5.65

表 7 6

號	化 合 物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
146 153		DMSO-d ₆ 1.58-1.82(4H, m) 2.68-2.84(2H, m) 3.02-3.26(2H, m) 3.67(3H, s) 4.12-4.20(2H, m) 4.82-4.88(1H, m) 6.92(1H, d, J=9.0Hz) 7.16-7.40(8H, m) 7.54(1H, s) 7.81(2H, br) 8.21(1H, s) 8.62(1H, d, J=7.2Hz) 10.21(1H, s)	KBr 3386 2952 1741 1647 1618 1527 1227 1188	437 (free base, NH^+)	
147		DMSO-d ₆ 1.20(3H, t, J=5.4Hz) 1.82-1.85(4H, m) 2.58-2.62(3H, m) 2.96-3.04(2H, m) 3.15-3.26(2H, m) 4.11(2H, t, J=4.3Hz) 4.16(2H, g, J=5.4Hz) 4.69-4.75(1H, m) 7.10(2H, d, J=6.6Hz) 7.24-7.28(1H, m) 7.32-7.38(4H, m) 7.73(2H, d, J=6.6Hz) 7.77(2H, d, J=6.3Hz) 7.94(2H, d, J=6.3Hz) 8.72-8.83(2H, m) 8.88(1H, d, J=5.8Hz)	KBr 3332 2938 2723 1750 1630 1605 1535 1495 1204 1183	475 (free base, NH^+)	

表 7 7

實施例	化 合 物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
148 154		DMSO-d ₆ 1.16(3H, t, J=7Hz) 1.65-1.92(4H, m) 2.53(3H, s) 2.93(2H, t, J=6Hz) 3.07(2H, t, J=6Hz) 3.12-3.25(2H, m) 4.12(2H, t, J=7Hz) 7.19-7.33(5H, m) 7.54(1H, dd, J=3.9Hz) 7.59(1H, d, J=9Hz) 8.68(2H, brs) 9.08(1H, d, J=9Hz) 12.08(1H, brs)	KBr 3343 2936 1741 1638 1550	467 (free base, NH^+)	
149		DMSO-d ₆ 1.14(3H, t, J=6.8Hz) 1.66-1.82(4H, m) 2.42-2.58(6H, m) 2.84-3.22(6H, m) 4.09(2H, q, J=6.8Hz) 4.64-4.68(1H, m) 7.18-7.34(5H, m) 7.98(2H, d, J=8.6Hz) 8.08(2H, d, J=8.6Hz) 8.68(1H, br) 9.04(1H, d, J=7.2Hz)	KBr 3423 2938 1735 1617 1560 1211	451 (free base, NH^+)	

表 7 8

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm $^{-1}$)	FAB-MS	元素分析(%)
150		DMSO-d ₆ 1. 69-1. 88(4H, m) 2. 53(3H, m) 2. 90-3. 70(6H, m) 4. 76(1H, m) 7. 20-7. 28(5H, m) 7. 55-7. 56(2H, m) 8. 04(1H, d, J=6. 0Hz) 8. 62(2H, m) 9. 03(1H, d, J=6. 0Hz) 12. 12(1H, s) 13. 0(1H, brs)	KBr 1735 1623 1545 1224	439 (free base, NH $^+$)	
151		DMSO-d ₆ 1. 69-1. 88(4H, m) 2. 34(3H, s) 2. 53(3H, m) 2. 89-3. 80(6H, m) 5. 62(1H, m) 7. 20-7. 32(5H, m) 7. 52(1H, d, J=6Hz) 7. 55(1H, s) 7. 59(1H, d, J=6Hz) 8. 63(2H, brs) 9. 40(1H, d, J=6. 0Hz) 12. 06(1H, s)	KBr 1654 1542 1437 1231	477 (free base, NH $^+$)	

155

表 7 9

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm $^{-1}$)	FAB-MS	元素分析(%)
152		DMSO-d ₆ 1. 15(3H, t, J=15Hz) 2. 18(2H, m) 2. 57(3H, m) 2. 90-3. 50(6H, m) 4. 12(2H, q, J=15Hz) 4. 60(1H, m) 7. 21-7. 34(5H, m) 7. 73(1H, d, J=9Hz) 7. 82(1H, d, J=9Hz) 8. 09(1H, s) 8. 80(2H, brs) 8. 91(1H, d, J=6Hz)		442 (free base, NH $^+$)	
153		DMSO-d ₆ 1. 11-1. 83(11H, m) 2. 52(3H, m) 2. 83-3. 57(6H, m) 4. 10(2H, q, J=18Hz) 4. 65(1H, m) 7. 20-7. 83(7H, m) 8. 12(1H, s) 8. 94(3H, m)	KBr 1738 1643 1497 1469	484 (free base, NH $^+$)	

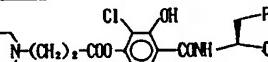
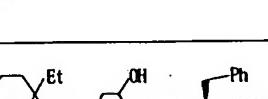
156

表 8-0

实验例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm), 300MHz	IR (cm^{-1})	FAB-MS	元素分析 (%)
154	 $\text{MeN}-\text{(CH}_2\text{)}_4-\text{S}-\text{Ph}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{Me})-\text{CO}_2\text{Et}$ $\cdot \text{HCl}$	CDCl_3 1.24(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$) 1.70-1.83(2H, m) 1.97-2.08(2H, m) 2.65(3H, s) 2.92-3.02(4H, m) 3.21(2H, d, $J=5.8\text{Hz}$) 3.80(3H, s) 4.18(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$) 5.03(1H, q, $J=5.8\text{Hz}$) 6.83(1H, d, $J=1.3\text{Hz}$) 6.93(1H, dd, $J=8.2, 1.3\text{Hz}$) 7.15-7.28(5H, m) 8.08(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$) 8.27(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$) 9.56(2H, brs)		445 (free base, MH^+)	

137

表 8-1

実験例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ δ(ppm), 300Mhz	IR (cm $^{-1}$)	FAB-MS	元素分析(%)
155	 <p style="text-align: center;">·2HCl</p>	DMSO-d ₆ 1.14(3H, t, J=7Hz) 3.08-3.60(14H, m) 4.12(2H, q, J=7Hz) 7.15-7.32(5H, m) 8.31(1H, s) 9.58(1H, d, J=9Hz) 9.59(2H, brs)	KBr 3436 1774 1638 1459	(free base, NH $^{+}$)	
156	 <p style="text-align: center;">·HCl</p>	DMSO-d ₆ 0.93(3H, t, J=6.0Hz) 1.17(3H, t, J=6.0Hz) 1.66-1.92(4H, m) 2.22-2.34(2H, m) 2.78-3.36(6H, m) 4.11(2H, q, J=6.0Hz) 4.70-4.78(1H, m) 6.98(1H, s) 7.24-7.32(5H, m) 8.11(1H, s) 8.89(1H, brs) 9.08(1H, d, J=7.2Hz) 12.37(1H, s)	KBr 3342 2972 1738 1651 1262 1182	(free base, NH $^{+}$)	503

158

次に本発明化合物を薬剤として用いる場合の製剤例を示す。

製剤例1 (緩和の製造例)

(1) 実施例1-8の化合物	1.0 g
(2) 乳糖	5.0 g
(3) トウモロコシデンプン	1.5 g
(4) カルボキシメチルセルロースナトリウム	4.4 g
(5) ステアリン酸マグネシウム	1 g

(1), (2), (3) の全量及び(4)の3.0 gを水で練合し、真空乾燥後製粒を行つた。この製粒末に1.4 gの(4)及び1 gの(5)を混合し、打鍛機で錠剤とすることでにより、1錠あたり1.0 mgを含有する錠剤1000個を製造した。

製剤例2 (注射剤の製造例)

マンニトール5 gを注射用水1.00 mlに溶かした水溶液に実施例1-8の化合物1.00 mgを溶解し、0.2-2.μmのフィルターで滅菌濾過後、滅菌済のアンプルに1ml一つ充填することにより、1アンプルあたり1mgを含有する注射剤を得た。

次に、本発明化合物の炎症性サイトカイン産生抑制作用、LPS誘発腹膜炎に対する抑制作用及びLPS/N-D-ガラクトサミン誘発肝炎に対する抑制作用について行った試験結果を示す。

試験例1：炎症性サイトカイン産生抑制作用

ヘパリン採血したヒト末梢血をPicot-Paque (1.5 ml)に3.0 mlのせ、40°Cで4.0分間室温で遠心し、得られた単球分離を集め、E-MEM培地で3回洗浄した。最終的に細胞を、0.5×1.0⁶個/800μlの濃度に、5%ウシ胎児血清(2-メルカプトエタノール)を含む RPMI-1640培地にて調製し、24穴プレートに800μlずつ巻き込んだ。検体100μlを加え、1時間後リポ多糖体(LPS: lipopolysaccharide) (100μg/ml)を100μl添加した。LPS刺激2時間後の上清を採取し、各種サイトカイン量をELISAキットにて測定した。なお各々の濃度におけるサイトカイン量をブ

表 8-2

実験例	化合物	¹ H-NMR δ (ppm), 300MHz	IR (cm ⁻¹)	FAB-MS	元素分析 (%)
157		CDCl ₃ 2.20-2.34(2H, m) 2.71(3H, s) 2.77(2H, t, J=5Hz) 3.11(2H, brs) 3.23(2H, ddd, J=13, 8, 5Hz) 3.77(3H, s) 5.01(1H, dd, J=8, 8, 5Hz) 6.60(1H, dd, J=9, 2Hz) 6.73(1H, d, J=2Hz) 6.97(1H, d, J=8Hz) 7.13(2H, dd, J=8, 2Hz) 7.24-7.32(3H, m) 7.37(1H, d, J=9Hz) 9.51(2H, brs) 12.12(1H, s)		415 (free base, MH ⁺)	
158		CDCl ₃ 2.20-2.40(2H, m) 2.71-2.85(4H, m) 3.03-3.25(4H, m) 3.77(1H, s) 4.9(1H, q, J=7.2Hz) 6.86(1H, s) 7.14-7.30(6H, m) 7.67(1H, s) 9.43(2H, brs) 11.91(1H, s)		493 (free base, MH ⁺)	

ロットすることにより、50%阻害に必要な検体の濃度（IC₅₀）を求めた。結果を表8-3～8-8に示す。

表8-3

	IC ₅₀ (μM)	
	IL-1β	TNF
実施例 1	0.002	0.008
実施例 2	—	—
実施例 3	> 30	14
実施例 4	3	2
実施例 5	75	6
実施例 6	14	6
実施例 7	—	—
実施例 8	—	<0.3
実施例 9	—	—
実施例 10	—	—
実施例 11	—	—
実施例 14	—	—
実施例 15	—	—
実施例 16	—	—
実施例 18	—	<0.01
実施例 19	—	<0.01
実施例 20	—	29
実施例 21	—	<0.01
実施例 22	—	<0.01
実施例 24	—	—
実施例 25	—	0.02
実施例 26	—	—

表8-4

	IC ₅₀ (μM)	
	IL-1β	TNF
実施例 27	—	—
実施例 28	—	—
実施例 29	—	—
実施例 30	—	—
実施例 31	—	—
実施例 32	—	—
実施例 34	—	—
実施例 36	—	—
実施例 37	—	—
実施例 39	—	—
実施例 40	—	—
実施例 41	—	—
実施例 42	—	—
実施例 43	—	—
実施例 44	—	—
実施例 45	0.0008	0.004
実施例 46	—	—
実施例 47	—	—
実施例 48	—	—
実施例 49	—	—
実施例 50	—	—

表 8 5

	IC ₅₀ (μM)	
	IL-1β	TNF
实施例 5 1	-	7
实施例 5 2	-	<0.01
实施例 5 3	-	<0.01
实施例 5 4	-	<0.01
实施例 5 5	-	<0.01
实施例 5 6	-	4
实施例 5 7	-	0.05
实施例 5 8	-	0.02
实施例 6 0	-	0.03
实施例 6 3	-	0.1
实施例 6 4	-	0.05
实施例 6 7	-	0.05
实施例 6 8	-	0.001
实施例 6 9	-	<0.001
实施例 7 0	-	0.006
实施例 7 1	-	0.04
实施例 7 2	-	0.1
实施例 7 3	-	<0.01
实施例 7 4	-	0.07
实施例 7 5	-	0.04
实施例 7 6	-	0.3

表 8 6

	IC ₅₀ (μM)	
	IL-1β	TNF
实施例 7 7	-	-
实施例 8 0	-	-
实施例 8 1	-	-
实施例 8 2	-	-
实施例 8 3	-	-
实施例 8 4	-	-
实施例 8 5	-	-
实施例 8 6	-	-
实施例 8 7	-	-
实施例 8 8	-	-
实施例 8 9	-	-
实施例 9 0	-	-
实施例 9 1	-	-
实施例 9 2	-	-
实施例 9 4	-	-
实施例 9 5	-	-
实施例 9 6	-	-
实施例 9 8	-	-
实施例 9 9	-	-
实施例 1 0 0	-	-
实施例 1 0 1	-	-

表 8.7

	IC ₅₀ (μM)		
	IL-1β	TNF	IL-8
実施例 1.0.2	-	-	0.002
実施例 1.0.3	-	-	0.7
実施例 1.0.4	-	-	0.7
実施例 1.0.5	0.001	0.004	0.005
実施例 1.0.6	-	-	<0.01
実施例 1.1.0	-	-	<0.01
実施例 1.1.1	-	-	<0.01
実施例 1.1.7	-	-	<0.01
実施例 1.2.2	-	-	<0.01
実施例 1.2.5	-	-	0.01
実施例 1.2.6	-	-	0.8
実施例 1.2.7	-	-	0.2
実施例 1.2.8	-	-	0.2
実施例 1.2.9	-	-	2
実施例 1.3.2	-	-	0.07
実施例 1.3.3	-	-	0.2
実施例 1.3.4	-	-	0.2
実施例 1.3.6	-	-	0.2
実施例 1.3.7	-	-	2
実施例 1.3.8	-	-	1
実施例 1.3.9	-	-	4

試験例 2 : LPS誘発腹膜炎に対する抑制作用

雄性B_a1b/cマウスの腹腔に0.5%CMC(カルボキシメチルセルロース)を含んだ生理食塩水で調製したLPS(30 μg/ml, 1ml)を注入し、腹膜炎を惹起させた。1時間後に炭酸ガスで屠殺、腹腔液中のTNFα量をELISAキットにて測定した。

検体はLPS投与60分前に50mg/kg尾静脈内投与しておき、その抑制程度を検討した。なお、検体の抑制作用は対照群に対する抑制率にて示した。

抑制率(%) = 100 - (検体処理群のTNF量/対照群のTNF量) × 100

結果を表8.8に示す。

表中、**は対照群との有意差p < 0.01を示す。

表 8.8

	IC ₅₀ (μM)		
	IL-1β	TNF	IL-8
実施例 1.4.0	-	-	13
実施例 1.4.1	-	-	3
実施例 1.4.2	-	-	0.4
実施例 1.4.3	-	-	3
実施例 1.4.4	-	-	29
実施例 1.4.6	-	-	5
実施例 1.4.7	-	-	2
実施例 1.4.8	-	-	4
実施例 1.4.9	-	-	3
実施例 1.5.2	-	-	7
実施例 1.5.3	-	-	1
実施例 1.5.5	-	-	0.2
実施例 1.5.6	-	-	2

表 8 9

	抑制率(%)
実施例 1	64**
実施例 4	38**
実施例 9	21
実施例 19	32**
実施例 51	38**
実施例 52	31**
実施例 148	19
実施例 155	28**

試験例3：LPS/D-ガラクトサミン誘発肝炎モデルに対する抑制作用

雄性C57BL/6マウスにLPS(5μg/kg)/D-ガラクトサミン(50.0mg/kg)生理食塩水溶液を腹腔内投与し、肝炎を発症させた。LPS/D-ガラクトサミン生理食塩水溶液投与6時間後に、マウス眼底静脈叢より血液を採取した。血液より血漿を分離し、生化学分析装置にて血中のALT値を測定した。検体は、LPS/D-ガラクトサミン生理食塩水溶液投与10分前に尾静脈内投与しておき、その抑制程度を検討した。なお、検体の抑制作用は対照群に対する抑制率にて示した。

抑制率(%) = 100 - (検体処理群のALT量/対照群のALT量) × 100
結果を表90～91に示す。

表 9 0

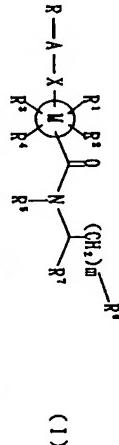
	用量(mg/kg)	抑制率(%)
実施例 1	5	88
実施例 2	10	78
実施例 4	10	65
実施例 10	10	42
実施例 18	10	77
実施例 22	10	86
実施例 24	10	51
実施例 27	10	63
実施例 31	5	67
実施例 32	10	87
実施例 36	10	47
実施例 37	10	80

表 9-1

	用量 (mg/kg)	抑制率 (%)
実施例 4-0	1.0	4.9
実施例 4-5	1.0	3.0
実施例 4-6	1.0	5.7
実施例 5-0	1.0	1.5
実施例 5-4	5	7.4
実施例 6-0	1.0	4.2
実施例 6-1	1.0	6
実施例 10-5	1.0	4.0
実施例 11-7	1.0	5.4
実施例 12-3	1.0	4.1
実施例 12-6	1.0	2.7
実施例 12-7	5	8.2
実施例 13-8	5	2.2

請求の範囲

1. 一般式 (1) :



(式中、RはR₁ ; R₂ で置換されたアルコキシ基；R₃ で置換されたアルキルチオ基；R₄ で置換されたアルキル基又はアミノ基；R₅ はアミノ基、グアニジノ基、アミノ芳香族複素環基；又は水酸基 (ここで、R₅ はアミノ基、グアニジノ基、アミノカルボニル基又はイミノ基 (これらの基は、低級アルキル基、ハロゲン化アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよい)である) を表す。

Aは置換されていてもよく、かつ鎮中に1以上の二重結合又は三重結合を有していてもよい直鎖又は分岐状のアルキレン基；又は単結合を表す。

上記結果より、本発明化合物は、炎症性サイトカイン産生抑制作用を有し、慢性關節リウマチ等のリウマチ性疾患、痛風による関節炎、全身性エリトマトーデス、乾燥・湿疹症・アトピー性皮膚炎等の皮膚疾患、気管支喘息、気管支炎、A RDS・びまん性間質性肺炎等の呼吸器疾患、炎症性腸疾患 (潰瘍性大腸炎、クロhn病)、潰瘍肝炎を含む急性・慢性肝炎、急性・慢性系球体腎炎、腎孟腎炎、ベーチェット病・vogt-小柳・原田病等に伴う全身循環不全や多臓器不全等に代表される好中球の浸潤を伴う非感染性、感染性疾患等の予防又は治療に有用であることがわかる。

また、IL-6、GM-CSF等の炎症性サイトカインについても試験を行った結果、これらの炎症性サイトカインも抑制することが確認された。

Xは硫素原子、硫黄原子；-NR¹-；-SO-；-SO₂-；-SO₃-；-CR¹R²-；-C=C-；-C≡C-；-CO-；-COO-；-OOC-；-NR¹CO-；-CONR¹-；-NR¹SO₃-；-SO₂NR¹-；-CS-；-COS-；-O-CO-O-；-NR¹-COO-；-OOC-NR¹-；-NH-COO-NH-；-NH-C-S-NH-；-NH-C(=NH)-NH-；-NH-COO-NH-；-NH-C-S-NH-；-NH-C(=NH)-NH-；

藍素原子、硫黄原子又は硫素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する2価の芳香族複素環基；又はシクロアルキレン基 (ここで、R¹は水素原子；アルキル基；シクロアルキ基；アリール基；アラルキ基；又はアミノ保護基；R²、R³は同一又は異なって、水素原子；アルキ基；シクロアルキ基；アリール基；又はアラルキ基を示す) を表す。

Mはアリーレン基；シクロアルキレン基；又は硫素原子、硫黄原子又は硫素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有し、かつ総合環を形成してもよい2価の複素環基を表す。

R'、R'、R'、R'は同一又は異なって、水素原子；水酸基；ハロゲン原子；水酸基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基；アルコキシ基；メルカブト基；アルキルチオ基；アルキル基、アリール基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されてもよいアミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシル基；アルコキシカルボニル基；アリールオキシカルボニル基；アシル基；又は-O-CO-R¹¹ここで、R¹¹はアミノ基、アルコキシカルボニル基、アシル基、アリール基、アリールオキシ基、アルコキシカルボニル基、アシルオキシ基、アラルキルオキシカルボニル基、アルキルチオ基、アシル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基又はハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されてもよいアルキル基（ここで、アミノ基は低級アルキル基又はアシル基で置換されていてもよい）；置換されていてもよいアルコキシ基；置換されていてもよいアリール基；置換されていてもよいシクロアルキル基；置換されていてもよいアルオキシ基；置換されていてもよいアラルキル基；置換されていてもよいアリール基；置換されていてもよいアラルキルオキシ基；置換されていてもよいアミノ基（アミノ保護基を示す）を表す。

R¹は水素原子；ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基；置換されていてもよいアラルキル基；又はアミノ保護基を表し、

mは0又は1を、

R¹¹は水素原子；水酸基、アルコキシ基、アルコキシアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アシルオキシ基、カルボキシル基、鹽素原子、硫黃原子又は鹼素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する鹼素環基又はアミノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基（ここで、アミノ基はアルキル基、アリール基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルケニル基；置換されていてもよいアルキ尼基；置換されていてもよいアリール基；置換されていてもよいシクロアルキル基；置換されていてもよいアル基；置換されていてもよいアラルキ基；置換されていてもよく、かつ鹽素原子、硫黃原子又は鹼素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する鹼素環基；アダマンチル基；又はシクロアルキリデンアミノ基を示す）を表す。アミド化合物又はその薬学的に許容される種付加塩。

2. 一般式(1)においてR、A、X、M、R'、R'、R'、R'、m、R¹又はR¹¹から選ばれる少なくとも1つの記号が、下記定義を満足するものでR¹は置換されていてもよいアリール基；置換されていてもよいシクロアルキル基；置換されていてもよい低級アルキル基；置換されていてもよい低級アルコキシ基；置換されていてもよい低級アルキルチオ基；低級アルキル基、アリール基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基；又は置換されていてもよく、かつ鹽素原子、硫黃原子又は鹼素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する鹼素環基を表し、R'は水素原子；置換されていてもよいアルキル基；置換されていてもよいアリール基；置換されていてもよく、かつ鹽素原子、硫黃原子又は鹼素原子から選ば

ある)を示す。

Aは頭中に1以上の二重結合又は三重結合を有していてもよい直鎖又は分岐状のアルキレン基; 又は異結合を示す。

Xは酸素原子; 硫黄原子; -NR¹⁰-; -C=C-; -C≡C-; -SO-; -SO₂-;

-CR¹¹R¹⁰-; -C=C-; -C≡C-; -CO-; -COO-; -OOC-;

-NR¹¹CO-; -CONR¹¹-; -NR¹¹SO₂-; -SO₂NR¹¹-;

-CS-; -COS-; -CONR¹¹-; -NH-CO-O-; -NR¹¹-C(=O)-;

-OOC-NR¹¹-; -NH-CO-NH-; -NH-CS-NH-;

-NH-C(=NH)-NH-; 酸素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる

1個以上のヘテロ原子を有する2価の芳香族酸素環基; 又はシクロアルキレン基 (ここで、R¹¹は水素原子; 低級アルキル基; アラルキル基; 又はアミノ保護基 (ここで、R¹¹は水素原子; 低級アルキル基; アラルキル基; 又はアミノ保護基を、R¹¹、R¹⁰は同一又は異なって、水素原子; 低級アルキル基; 又はアラルキル基を示す) を示す。

Mはアリーレン基; シクロアルキレン基; 又は莢素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有し、かつ結合環を形成してもよい2価の複素環基を示す。

R¹、R²、R³、R⁴は同一又は異なって、水素原子; 水酸基; ハログン原子; 水酸基、低級アルコキシ基又はハログン原子から選ばれる置換基で置換されているてもよい低級アルキ基; 低級アルコキ基; メルカブト基; 低級アルキルチオ基; 低級アルコキシ基; 低級アルコキシカルボニル基又はアミノ基から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する芳香族酸素環基; 又は-C(O(Y'))_nR¹¹ (ここで、Y'は酸素原子; 硫黄原子; -NR¹¹-; 又は-NR¹¹-SO₂- (R¹¹は水素原子; 低級アルキ基; アラルキ基; 水酸基; 低級アルコキシ基; 又はアミノ保護基を示す) を、pは0又は1を、R¹¹は水素原子; 水酸基、低級アルコキシ基、アシルオキシ基; 低級アルキ基; 低級アルコキシ基; 低級アルコキシカルボニル基、アシルオキシ基、カルボキシル基; 莢素原子; 硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する複素環基又はアミノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキ基 (ここで、アミノ基は低級アルキ基; アラルキ基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されているてもよい); 低級アルキ基で置換されているてもよいシクロアルキ基; 低級アルキ基; ハロゲン原子; アミノ基; カルボキシル基; 水酸基又は低級アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアリール基; アラルキ基; 低級アルキ基; ハロゲン原子、アミノ

シカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアリール基; 又は置換されていてもよいシクロアルキ基を示す) を示す。

R¹は水素原子; ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキ基; 置換されてもよいアラルキ基; 又はアミノ保護基を示す。

mは0又は1~6から選ばれる整数を示す。

R²はアリール基; シクロアルキ基; 又は莢素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する複素環基 (ここで、アリール基; シクロアルキ基及び莢素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する酸素環基; 低級アルキ基; ハロゲン原子; 水酸基、低級アルコキシ基、アミノ基; カルボキシル基又は低級アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい) を示す。

R³は水素原子; 水酸基; 低級アルコキシ基; メルカブト基; 低級アルキルチオ基、カルボキシル基; 低級アルコキシカルボニル基又はアミノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級アルキ基; 低級アルキ基で置換されてもよく、かつ莢素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する芳香族酸素環基; 又は-C(O(Y'))_nR¹¹ (ここで、Y'は酸素原子; 硫黄原子; -NR¹¹-; 又は-NR¹¹-SO₂- (R¹¹は水素原子; 低級アルキ基; アラルキ基; 水酸基; 低級アルコキシ基; 又はアミノ保護基を示す) を、pは0又は1を、R¹¹は水素原子; 水酸基、低級アルコキシ基、アシルオキシ基; 低級アルキ基; 低級アルコキシ基; 低級アルコキシカルボニル基、アシルオキシ基、カルボキシル基; 莢素原子; 硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する複素環基又はアミノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキ基 (ここで、アミノ基は低級アルキ基; アラルキ基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよい); 低級アルキ基で置換されてもよいシクロアルキ基; 低級アルキ基; ハロゲン原子; アミノ基; カルボキシル基; 水酸基又は低級アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアリール基; アラルキ基; 低級アルキ基; ハロゲン原子、アミノ

基、カルボキシル基、水酸基又は低級アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよく、かつ塩素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する複素環基；アダマンチル基；又はシクロアルキリデンアミノ基を示す)を示す。

3. 一般式(1)においてR、A、X、M、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、m、R⁶又はR⁷から選ばれる少なくとも1つの記号が、下記定義を満足するものであることを特徴とする請求の範囲第1項記載のアミド化合物又は薬学的に許容される疎付加盐。

RはR₁₁；R₁₂で置換されたアルコキシ基；又は低級アルキル基又はアミノ保護基で置換されていてもよい塩素含有非芳香族複素環基(ここで、R₁₁はアミニ基、グアニジノ基、アミジン基又はカルバモイル基(これらの基は、低級アルキル基又はアミノ保護基で置換されていてもよい)である)を示す。

Aは直鎖のアルキレン基；又は単結合を示す。

Xは酸素原子；硫黄原子；-NR¹³-；-CR¹⁴R¹⁵-；-COO-；-OOC-；-NR¹⁶CO-；-CONR¹⁷-；-NR¹⁸SO₂-；-SO₂NR¹⁹-；又は塩素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する2価の芳香族複素環基(ここで、R¹¹は水素原子；低級アルキル基；又はアミノ保護基を、R¹²、R¹³は同一又は異なる、水素原子；又は低級アルキル基を示す)を示す。

Mはアリーレン基；又は塩素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有し、かつ結合環を形成してもよい2価の複素環基を示す。

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷は同一又は異なって、水素原子；水酸基；ハロゲン原子；低級アルコキシ基又はハログン原子から選ばれる置換基で置換されてもよい低級アルキル基；低級アルコキシ基；又は-O-CO-R¹¹(ここで、R¹¹はアミニ基、アシルオキシ基又はアラルキルオキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級アルキル基(ここで、アミニ基は

低級アルキル基で置換されていてもよい)；低級アルコキシ基；低級アルキル基で置換されていてもよいアリール基；又はシクロアルキル基を示す)を示す。

R¹は水素原子；低級アルキル基；又はアミノ保護基を示す。

mは1を示す。

R¹²はアリール基；又はシクロアルキル基(ここで、アリール基及びシクロアルキル基は、ハロゲン原子又は水酸基で置換されていてもよい)を示す。

R¹³は水素原子；水酸基又は低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルキル基；低級アルキル基で置換されていてもよく、かつ塩素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する芳香族複素環基；又は低級アルコキシ基；又は低級アルコキシカルボニル基；又は-CO(Y')₂R¹⁴(ここで、Y'は酸素原子；硫黄原子；又は-NR¹⁶-；R¹⁴は水素原子；低級アルキル基；水酸基；又はアミノ保護基を示す)を、pは0又は1を、R¹⁵は水素原子；水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ基；低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アシルオキシ基、カルボキシル基、塩素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する複素環基又はアミニ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基(ここで、アミニ基は低級アルキル基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよい)；低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル基；ハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基；アラル基；低級アルキル基で置換されていてもよく、かつ塩素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する複素環基；アダマンチル基；又はシクロアルキリデンアミノ基を示す)を示す。

4. 一般式(1)においてR、A、X、M、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、m、R⁶又はR⁷から選ばれる少なくとも1つの記号が、下記定義を満足するものであることを特徴とする請求の範囲第1項記載のアミド化合物又は薬学的に許容される疎付加盐。

Rはアミニ基；アミニ基で置換された低級アルコキシ基；低級アルキル基で置

換されていてもよいビペラジニル基；又は低級アルキル基で置換されていてもよいビペリジル基（ここで、アミノ基は低級アルキル基で置換されていてもよい）を示す。

Aは直鎖のアルキレン基を示す。

Xは酸素原子；硫黄原子；-NH-；又は-CH₂-を示す。

Mはアリーレン基を示す。

R'、R''、R'''、R¹は同一又は異なって、水素原子；水酸基；ハロゲン原子；又は-O-CO-R¹（ここで、R¹はアミノ基、アシルオキシ基又はベンジルオキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級アルキル基；又は低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル基を示す）を示す。

R¹は水素原子を示す。

mは1を示す。

R'はフェニル基を示す。
R'は-COO-R¹（ここで、R¹は水素原子；水酸基；低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アシルオキシ基、ビラジニル基、又は低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基；低級アルキル基で置換されていてもよいシクロヘキシル基；アラルキル基；低級アルキル基で置換されていてもよいビペリジル基；アダマンチル基；又はシクロヘキシリデシアンミノ基を示す）を示す。

第4項記載のアミド化合物又は薬学的に許容される酸付加塩。

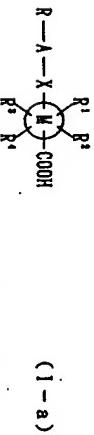
7. Xが酸素原子又は-C(=O)-である請求の範囲第4項記載のアミド化合物又は薬学的に許容される酸付加塩。

8. R¹がフェニル基であり、かつmが1である請求の範囲第4項記載のアミド化合物又は薬学的に許容される酸付加塩。

9. R¹が低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、低級アルキル基で置換されていてもよいビペラジニル基、又は低級アルキル基で置換されていてもよいビペリジル基である請求の範囲第4項記載のアミド化合物又は薬学的に許容される酸付加塩。

10. R'、R''、R'''、R¹が同一又は異なって、水素原子；水酸基；ハロゲン原子；又は-O-CO-R¹（ここで、R¹は低級アルキル基又はフェニル基を示す）である請求の範囲第4項記載のアミド化合物又は薬学的に許容される酸付加塩。

11. 一般式(I-a)



(式中、R¹はR、R¹で置換されたアルコキシ基；R、R¹で置換されたアルキルチオ基；R、R¹で置換されたアルキルアミノ基；置換されていてもよい脂素含有非芳香族直鎖基；又は水酸基（ここで、R、R¹はアミノ基、グアニジノ基、アミノ基、カルバモイル基、ウレイド基、チオウレイド基、ヒドラジノ基、ヒドリジノカルボニル基又はイミノ基（これらの基は、低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基又はアミノ保護基か

ら選ばれる置換基で置換されていてもよい)を表し、

Aは置換されていてもよく、かつ頭中に1以上の二重結合又は三重結合を有しているてもよい直鎖又は分歧状のアルキレン基; 又は単結合を表し、

Xは酸素原子; 硫黄原子; -NR' -; -SO -; -SO₂ -; -CR' R'¹ -;

-C=C-; -C≡C-; -CO-; -COO-; -OOC-; -NR' CO-;

-CONR' -; -NR' SO₂ -; -SO₂ NR' -; -CS-; -COS-;

-O-CO-O-; -NR' -COO-; -OOC-NR' -;

-NH-CO-NH-; -NH-CS-NH-; -NH-C(=NH)-NH-;

酸素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する2価の芳香族複素環基; 又はシクロアルキレン基(ここで、R'は水素原子; アルキル基; シクロアルキル基; アリール基; アラルキル基; 又はアミノ保護基を、R'、R'¹は同一又は異なって、水素原子; アルキル基; シクロアルキル基; アリール基; 又はアラルキル基を示す)を表し、

Mはアリーレン基; シクロアルキレン基; 又は酸素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有し、かつ縮合環を形成してもよい2価の複素環基を表し、

R'、R'、R'、R'は同一又は異なって、水素原子; 水酸基; ハログン原子; 水酸基、低級アルコキシン基又はハログン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基; アルコキシン基; メルカブト基; アルキルチオ基; アルキ基、アリール基、アラルキ基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されてもよいアミノ基; ニトロ基; シアノ基; カルボキシル基; アルコキシカルボニル基; アリールオキシカルボニル基; アシル基; 又は-O-CO-R'¹(ここで、R'はアミノ基、アルコキシカルボニル基、アシルオキシ基、アリール基、アリールオキシ基、アリールオキシカルボニル基、アルキルオキシ基、アラルキルオキシカルボニル基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アシル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基又はハログン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基(ここで、アミノ基は低級アルキル基又はアシル基で置換

されていてもよい); 置換されていてもよいアルコキシ基; 置換されていてもよいアリール基; 置換されていてもよいシクロアルキル基; 置換されていてもよいアリールオキシ基; 置換されていてもよいアラルキルオキシ基; 置換されていてもよいアルキルチオ基; 又は置換されていてもよいアリールチオ基(アリールチオ基を示す)を表す)で表されるカルボン酸化合物。

1.2. 一般式(I-a)においてR、A、X、M、R'、R'、R'又はR'¹から選ばれる少なくとも1つの記号が、下記定義を満足することを特徴とする請求の範囲第11項記載のカルボン酸化合物。

Rはアミノ基; アミノ基で置換された低級アルコキシ基; 低級アルキル基で置換されていてもよいビペラジニル基; 又は低級アルキル基で置換されていてもよいビペリジル基(ここで、アミノ基は低級アルキル基で置換されていてもよい)を示す。

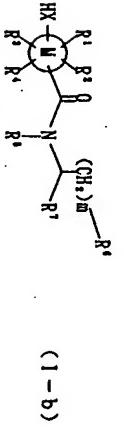
Aは直鎖のアルキレン基を示す。

Xは酸素原子; 硫黄原子; -NH-; 又は-CH₂-を示す。

Mはアリーレン基を示す。

R'、R'、R'、R'は同一又は異なって、水素原子; 水酸基; ハログン原子; 又は-O-CO-R'¹…(ここで、R'¹…はアミノ基、アシルオキシ基又はベンジルオキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級アルキル基; 又は低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル基を示す)を示す。

1.3. 一般式(I-b)



[式中、Xは酸素原子; 硫黄原子; -NR' -; -SO -; -SO₂ -;

-CR¹ R¹¹- ; -C=C- ; -C≡C- ; -CO- ; -COO- ; -OOC- ;

-NR¹ CO- ; -CONR¹- ; -NR¹ SO₂ - ; -SO₂ NR¹ - ;

-CS- ; -COS- ; -O-CO-O- ; -NR¹-CS-NH- ;

-OOC-NR¹- ; -NH-CO-NH- ; -NH-CS-NH- ;

-NH-C(=NH)-NH- ; 硫素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる

1個以上のヘテロ原子を有する2価の芳香族環素環基；又はシクロアルキレン基

(ここで、R¹は水素原子；アルキル基；シクロアルキル基；アリール基；アラ

ルキル基；又はアミノ保護基を、

R¹、R¹¹は同一又は異なる、水素原子；アルキル基；シクロアルキル基；ア

リール基；又はアラルキル基を示す)を表し、

Mはアリーレン基；シクロアルキレン基；又は硫素原子、硫黄原子又は酸素原子

から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有し、かつ縮合環を形成してもよい2価の

複素環基を表し、

R¹、R¹¹、R¹、R¹¹は同一又は異なる、水素原子；水酸基；ハログン原子；

水酸基、低級アルコキシ基又はハログン原子から選ばれる置換基で置換されてい

てもよいアルキル基；アルコキシ基；メルカブト基；アルキルチオ基；アルキ

基、アリール基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換され

ていてもよいアミノ基；ニトロ基；シアン基；カルボキシル基；アルコキシカル

ボニル基；アリールオキシカルボニル基；アシル基；又は-O-CO-R¹¹ (こ

こで、R¹¹はアミノ基、アルコキシカルボニル基、アシルオキシ基、アリール基、

アリールオキシ基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシ基、アラル

キルオキシカルボニル基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アシル基、低級ア

ルコキシ基、カルボキシル基又はハログン原子から選ばれる置換基で置換されて

いてもよいアルキル基(ここで、アミノ基は低級アルキル基又はアシル基で置換

されていてもよい)；置換されていてもよいアルコキシ基；置換されていてもよ

いアリール基；置換されていてもよいシクロアルキル基；置換されていてもよ

いアリールオキシ基；置換されていてもよいアラルキルオキシ基；置換されていて

もよいアルキルチオ基；又は置換されていてもよいアリールチオ基を示す)を表

し、

R¹は水素原子；ハログン原子で置換されていてもよいアルキル基；置換されて

いてもよいアラルキル基；又はアミノ保護基を表し、

mは0又は1～6から選ばれる整数を表し、

R¹は置換されていてもよいアリール基；置換されていてもよいシクロアルキル

基；置換されていてもよい低級アルキル基；置換されていてもよい低級アルコキ

基；置換されていてもよい低級アルキルチオ基；低級アルキル基、アリール基、

アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミ

ノ基；又は置換されていてもよく、かつ硫素原子、硫黄原子又は酸素原子から選

ばれる1個以上のヘテロ原子を有する複素環素環基；又は-CO(Y)。R¹¹

(ここで、Yは酸素原子；硫黄原子；-NR¹¹-；又は-NR¹¹-SO₂-(R¹¹

は水素原子；アルキル基；アラルキル基；水酸基；アルコキシ基；アリール基；

又はアミノ保護基を示す)を、

pは0又は1を、

R¹¹は水素原子；水酸基、アルコキシ基、アルコキシアルコキシ基、アルコキシ

カルボニル基、アシルオキシ基、カルボキシル基、硫素原子、硫黄原子又は酸素

原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する複素環基又はアミノ基から選ば

れる置換基で置換されていてもよいアルキル基(ここで、アミノ基はアルキル基、

アリール基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されてい

てもよい)；置換されていてもよいアルケニル基；置換されていてもよいアルキ

ニル基；置換されていてもよいシクロアルキル基；置換されていてもよく、かつ硫素原

子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する複素環基；

アダマンチル基；又はシクロアルキリデンアミノ基を示す)を表す)で表されるアミド化合物。

14. 一般式 (I-b)においてX、M、R'、R'、R'、R'、R'、m、R'又はR'から選ばれる少なくとも1つの記号が、下記定義を満足するものであることを特徴とする請求の範囲第1~3項記載のアミド化合物。

Xは酸素原子；硫黄原子；又は-NH-を示す。

Mはアリーレン基を示す。

R'、R'、R'、R'は同一又は異なって、水素原子；水酸基；ハロゲン原子；又は-O-CO-R''' (ここで、R'''はアミノ基、アシルオキシ基又はベンジルオキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級アルキル基；又は低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル基を示す)を示す。

R'は水素原子を示す。

mは1を示す。

R'はフェニル基を示す。

R'は-COO-R''' (ここで、R'''は水素原子；水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アシルオキシ基、ビペラジニル基、又は低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基；低級アルキル基で置換されていてもよいシクロヘキシル基；アラルキル基；低級アルキル基で置換されていてもよいビペリジル基；アダマンチル基；又はシクロヘキシリデンアミノ基を示す)を示す。

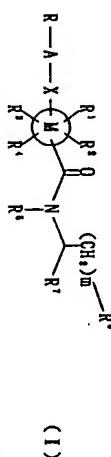
15. 薬学的に許容される粗体及び請求の範囲第1~10頁のいづれかに記載のアミド化合物又はその薬学的に許容される酸付加塩を有効成分とする炎症性サイトカイン産生抑制剤。

16. 請求の範囲第1~10頁のいづれかに記載のアミド化合物又はその薬学的に許容される酸付加塩を有効成分とする炎症性サイトカイン産生抑制剤。

17. 請求の範囲第1~10頁のいづれかに記載のアミド化合物又はその薬学的に許容される酸付加塩を有効成分とする炎症性疾患の為の治療又はその予防薬。

[1997年1月10日 (10. 01. 97) 国際事務局受取：出願当初の請求の範囲1-4及び10-14は補正された；他の請求の範囲は変更なし。 (15頁)]

1. (補正後) 一般式 (1) :



[式中、RはR'；R'で置換されたアルコキシ基；R''で置換されたアルキルチオ基；R'''で置換されたアルキルアミノ基；置換されていてもよい窒素含有非芳香族複素環基；又は水酸基(ここで、R'はアミノ基、グアニジノ基、アミジノ基、カルバモイル基、ウレイド基、チオウレイド基、ヒドラジノ基、ヒドリジノ基、カルボニル基又はイミノ基(これらの基は、低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよい)である)を表し、

Aは最もに1以上の中結合を有していてもよい直鎖又は分歧状のアルキレン基；又は単結合を表し、

Xは酸素原子；硫黄原子；-NR'-；-SO-；-SO₂-；-CR' R''-；

-C=C-；-C≡C-；-CO-；-COO-；-OCO-；-NR-CO-；-CONR'-；-NR'SO₂-；-SO₂NR'-；-CS-；-COS-；-O-COO-；-NR'-COO-；-OOC-NR'-；

-NH-CO-NH-；-NH-CS-NH-；-NH-C(=NH)-NH-；

疎素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する2価の芳香族複素環基；又はシクロアルキレン基(ここで、R'は水素原子；アルキル基；シクロアルキル基；アリール基；アラルキル基；又はアミノ保護基を、

R'、R''は同一又は異なって、水素原子；アルキル基；シクロアルキル基；アリール基；又はアラルキル基を示す)を表し、

Mはアリーレン基；シクロアルキレン基；又は窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有し、かつ複合環を形成してもよい2価の複素環基を表し、

コキシ基；低級アルキル基、カルボキシル基又はベンジルオキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアリール基；又は置換されていてもよいシクロアルキル基を示す)を示す。

R'は水素原子；ハログン原子で置換されていてもよいアルキル基；置換されてもよいアラルキル基；又はアミノ保護基を示す。

mは0又は1～6から選ばれる整数を示す。

R'はアリール基；シクロアルキル基；又は疎素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する複素環基(ここで、アリール基、シクロアルキル基及び疎素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する複素環基は、低級アルキル基、ハログン原子、水酸基、低級アルコキシ基、アミノ基、カルボキシル基又は低級アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい)を示す。

R'は水素原子；水酸基、低級アルコキシ基、メルカブト基、低級アルキルチオ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基又はアミノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級アルキル基；低級アルキル基で置換されていてもよく、かつ疎素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する複素環基；アダマンチル基；又はシクロアルキリデンアミノ基を示す)を示す。

3. (補正後) 一般式(I)においてR、A、X、M、R'、R''、R'''、R⁴、m、R'又是R'から選ばれる少なくとも1つの記号が、下記定義を満足するものであることを特徴とする請求の範囲第1項記載のアミド化合物又は疎学的に許容される酸付加塩。

R是R₁；R₂；R₃；R₄で置換されたアルコキシ基；又は低級アルキル基又はアミノ保護基で置換されていてもよい疎素含有非芳香族複素環基(ここで、R₁；R₂；R₃；R₄はアミノ保護基で置換されていてもよい)である)を示す。

Aは直鎖のアルキレン基；又は単結合を示す。

Xは疎素原子；硫黄原子；-NR''-；-CR''-R'''-；-COO-；-OOC-；-NR''-COO-；-CONR''-；-NR''-SO₂-；-SO₂-NR''-；又は疎素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する2価の芳香族複素環基(ここで、R''；R'''は水素原子；低級アルキル基；アラルキ基；水酸基；低級アルコキシ基；又はアミノ保護基を示す)を、pは0又は1を、R''；R'''は水素原子；水酸基、低級アルコキシ基；低級アルコキシカルボニル基、アシルオキシ基、カルボキシル基、疎素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する複素環基又はアミノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基(ここで、アミノ基は低級アルキル基、アラルキ基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよい)；低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル基；低級アルキル基、ハログン原子、アミノ基、カルボキシル基、水酸基又は低級アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級アルキル基；低級アルキル基；又は-O-CO-R'''(ここで、

いてもよいアリール基；アラルキ基；低級アルキル基、ハログン原子、アミノ基、カルボキシル基、水酸基又は低級アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよく、かつ疎素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する複素環基；アダマンチル基；又はシクロアルキリデンアミノ基を示す)を示す。

3. (補正後) 一般式(I)においてR、A、X、M、R'、R''、R'''、R⁴、m、R'又是R'から選ばれる少なくとも1つの記号が、下記定義を満足するものであることを特徴とする請求の範囲第1項記載のアミド化合物又は疎学的に許容される酸付加塩。

R是R₁；R₂；R₃；R₄で置換されたアルコキシ基；又は低級アルキル基又はアミノ保護基で置換されていてもよい疎素含有非芳香族複素環基(ここで、R₁；R₂；R₃；R₄はアミノ保護基で置換されていてもよい)である)を示す。

A是直鎖のアルキレン基；又は単結合を示す。

X是疎素原子；硫黄原子；-NR''-；-CR''-R'''-；-COO-；-OOC-；-NR''-COO-；-CONR''-；-NR''-SO₂-；-SO₂-NR''-；又是疎素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する2価の芳香族複素環基(ここで、R''；R'''是水素原子；低級アルキル基；又はアミノ保護基を、R''；R'''是同一又は異なって、水素原子；又是低級アルキル基を示す)を示す。

M是アリーレン基；又は疎素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有し、かつ結合環を形成してもよい2価の複素環基を示す。

R'；R''；R'''；R⁴是同一又は異なる、水素原子(但し、R'；R''；R'''；R⁴；R''；R'''の少なくとも一つは水素原子ではない)；水酸基；ハログン原子；水酸基、低級アルコキシ基又はハログン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級アルキル基；低級アルコキシ基；又は-O-CO-R'''(ここで、

$R^{1\dots}$ はアミノ基、アシルオキシ基又はアラルキルオキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級アルキル基（ここで、アミノ基は低級アルキル基で置換されていてもよいアリール基；又はシクロアルキル基を示す）を示す。

R' は水素原子；低級アルキル基；又はアミノ保護基を示す。

m は1を示す。

R' はアリール基；又はシクロアルキル基（ここで、アリール基及びシクロアルキル基は、ハログン原子又は水酸基で置換されていてもよい）を示す。

R' は水素原子；水酸基又は低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルキル基；低級アルキル基で置換されていてもよく、かつ里素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する芳香族複素環基；又は-CO(Y') $_n$ （ここで、Y'は酸素原子；硫黄原子；又は- $NR^{1\dots}$ - D は0又は1を、R $^{1\dots}$ は水素原子；水酸基；低級アルコキシ基；低級アルコキシ低級アルコキシ基；低級アルコキカルボニル基；アシルオキシ基；カルボキシル基、里素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する複素環基又はアミノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基（ここで、アミノ基は低級アルキル基、アラルキル基；又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよい）；低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル基；ハログン原子で置換されていてもよいアリール基；アラルキル基；低級アルキル基で置換されていてもよく、かつ里素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する複素環基；アダマンチル基；又はシクロアルキリデンアミノ基を示す）を示す。

A は直鎖のアルキレン基を示す。

X は酸素原子；硫黄原子；-NH-；又は-CH $_2$,-を示す。

M はアリーレン基を示す。

R' 、 R'' 、 R''' 、 R^4 は同一又は異なって、水素原子（但し、 R' 、 R'' 、 R^4 は- $O-O-CO-R^{1\dots}$ （ここで、R $^{1\dots}$ はアミノ基、アシルオキシ基又はペンジルオキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級アルキル基；又は低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル基を示す）を示す。 R' は水素原子を示す。

m は1を示す。

R' はフェニル基を示す。

R' は- $COO-R^{1\dots}$ （ここで、R $^{1\dots}$ は水素原子；水酸基；低級アルコキシ基；低級アルコキシ低級アルコキシ基；低級アルコキシカルボニル基；アシルオキシ基；ビペラジニル基；又は低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基；低級アルキル基で置換されていてもよいシクロヘキシル基；アラルキル基；低級アルキル基で置換されていてもよいビペリジル基；アダマンチル基；又はシクロヘキシリデンアミノ基を示す）を示す。

4.（補正後）一般式(1)においてR、A、X、M、R'、R''、R 4 、R $^{1\dots}$ 、R $^{2\dots}$ 、R $^{3\dots}$ 、R $^{4\dots}$ 、R $^{5\dots}$ 又はR $^{6\dots}$ 又はR $^{7\dots}$ から選ばれる少なくとも1つの記号が、下記定義を満足するものであることを特徴とする請求の範囲第1項記載のアミド化合物又は薬学的に許容される酸付加塩。

6. R' が $-COO-R''$ (ここで、R'' は低級アルキル基; 又は低級アルキル基で置換されていてもよいシクロヘキシル基を示す) である請求の範囲第4項記載のアミド化合物又は薬学的に許容される酸付加塩。

7. X が酸素原子又は $-CH_2-$ である請求の範囲第4項記載のアミド化合物又は薬学的に許容される酸付加塩。

8. R' がフェニル基であり、かつ m が 1 である請求の範囲第4項記載のアミド化合物又は薬学的に許容される酸付加塩。

9. R' が低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、低級アルキル基で置換されていてもよいビペリジル基、又は低級アルキル基で置換されていてもよいビペラジニル基、又は低級アルキル基で置換されてもよいアミノ基、低級アルキル基で置換される酸付加塩。

10. (補正後) R'、R''、R'''、R'''' が同一又は異なって、水素原子 (但し、R'、R''、R'''、R'''' の少なくとも一つは水素原子ではない); 水酸基、ハロゲン原子; 又は $-O-CO-R''$ (ここで、R'' は低級アルキル基又はフェニル基を示す) である請求の範囲第4項記載のアミド化合物又は薬学的に許容される酸付加塩。



[式中、R は R'、R''、R'''、R'''' で置換されたアルコキシ基; R' で置換されたアルキルアミノ基; R'' で置換されたアルキル基; R''' で置換されたアルコカルボニル基; R'''' で置換されたアルコカルボニル基; 又は水酸基 (ここで、R' はアミノ基、グアニジノ基、アミジ

ノ基、カルバモイル基、ウレイド基、チオウレイド基、ヒドラジノ基、ヒドラジノカルボニル基又はイミノ基 (これらの基は、低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよい) である) を表し、A は組中に 1 以上の二重結合又は三重結合を有していてもよい直鎖又は分岐状のアルキレン基; 又は単結合を表し、

X は酸素原子; 硫黄原子; $-NR'$; $-SO-$; $-SO_2-$; $-CR'R''-$; $-C=C-$; $-C\equiv C-$; $-CO-$; $-COO-$; $-OOC-$; $-NR'CO-$; $-CONR'$; $-NR'SO_2-$; $-SO_2NR'$; $-CS-$; $-COS-$; $-O-CO-O-$; $-NR'-COO-$; $-OOC-NR'$; $-NH-CO-NH-$; $-NH-CS-NH-$; $-NH-C(=NH)-NH-$; 蒼素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる 1 個以上のヘテロ原子を有する 2 価の芳香族複素環基; 又はシクロアルキレン基 (ここで、R' は水素原子; アルキル基; シクロアルキル基; アリール基; アラルキル基; 又はアミノ保護基、R'、R''' は同一又は異なって、水素原子; アルキル基; シクロアルキル基; アリール基; 又はアルキル基を示す) を表し、M はアリーレン基; シクロアルキレン基; 又は蒼素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる 1 個以上のヘテロ原子を有し、かつ総合環を形成してもよい 2 価の複素環基を表し、R'、R''、R'''、R'''' は同一又は異なって、水素原子 (但し、R'、R'', R'''、R'''' の少なくとも一つは水素原子ではない); 水酸基; ハロゲン原子; 水素基、ハロゲン原子又は水素原子から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級アルコキシ基又はハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基; アルコキシ基; メルカブト基; アルキルチオ基; アルキル基、アリール基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基; ニトロ基; シアノ基; カルボキシル基; アルコキシカルボニル基; アリールオキシカルボニル基; アシル基; 又は $-O-CO-R''$ (ここで、R'' はアミノ基、アルコキシカルボニル基、アシルオキシ基、アリール基、アリール

オキシ基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシ基、アラルキルオキシカルボニル基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アシル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基又はハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基（ここで、アミノ基は低級アルキル基又はアシル基で置換されている場合）、置換されていてもよいアルコキシ基；置換されていてもよいアリール基；置換されていてもよいシクロアルキル基；置換されていてもよいオキシ基；置換されていてもよいアラルキルオキシ基；置換されていてもよいアルキルチオ基；又は置換されていてもよいアリールチオ基を示す）を表す）で表されるカルボン酸化合物。

1.2. (補正後) 一般式 (I-a)においてR、A、X、M、R¹、R²、R³又はR⁴から選ばれる少なくとも1つの記号が、下記定義を満足するものであることを特徴とする請求の範囲第1項記載のカルボン酸化合物。

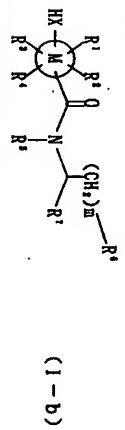
Rはアミノ基；アミノ基で置換された低級アルコキシ基；低級アルキル基で置換されてもよいビペラジニル基；又は低級アルキル基で置換されていてもよいビペリジル基（ここで、アミノ基は低級アルキル基で置換されていてもよい）を示す。

Aは直鎖のアルキレン基を示す。

Xは酸素原子；硫黄原子；-NH-；又は-CH₂-を示す。

Mはアリーレン基を示す。

R¹、R²、R³、R⁴は同一又は異なって、水素原子（但し、R¹、R²、R³、R⁴の少なくとも一つは水素原子ではない）；水酸基；ハロゲン原子；水酸基、シクロオキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基；又はアミノ基、アシルオキシ基又はペニジルオキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級アルキル基；又は低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル基を示す）を示す。



1.3. (補正後) 一般式 (I-b)

[式中、Xは酸素原子；硫黄原子；-NR'-；-SO-；-SO₂-；-CR' R''-；-C=C-；-C≡C-；-CO-；-COO-；-OOC-；-NR' CO-；-CONR'-；-NR' SO₂-；-SO₂ NR'-；-CS-；-COS-；-O-CO-O-；-NR'-COO-；-OOC-NR'-；-NH-CO-NH-；-NH-C(=NH)-NH-；氮素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する2価の芳香族複素環基；又はシクロアルキレン基（ここで、R'は水素原子；アルキル基；シクロアルキル基；アリール基；又はアミノ保護基を、R'、R''は同一又は異なって、水素原子；アルキル基；シクロアルキル基；アリール基；又はアラルキル基を示す）を表す、Mはアリーレン基；シクロアルキレン基；又は窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有し、かつ総環を形成してもよい2価の複素環基を表し、R'、R''、R'''は同一又は異なって、水素原子（但し、R'、R'', R'''の少なくとも一つは水素原子ではない）；水酸基；ハロゲン原子；水酸基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基；アルコキシ基；メカブト基；アルキルチオ基；アルキル基、アリール基；又はアミノ基、アシルオキシ基又はペニジルオキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシル基；アルコキシカルボニル基；アリールオキシカルボニル基；アシル基；又は-O-CO-R'''（ここで、R'''はアミノ基、アルコキシカルボニル基、アシルオキシ基、アリール基、アリールオキシ基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシ基、アラルキルチオ基を示す）を表す）。

シカルボニル基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アシル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基又はハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基（ここで、アミノ基は低級アルキル基又はアシル基で置換されてもよい）；置換されていてもよいアルコキシ基；置換されていてもよいアリール基；置換されていてもよいシクロアルキル基；置換されていてもよいアリール基；置換されていてもよいシクロアルキリデンアミノ基を示す）を表す。アミド化合物。

R'は水素原子；ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基；置換されていてもよいアラルキル基；又はアミノ保護基を表す。

R'は置換されていてもよいアリール基；置換されていてもよいシクロアルキル基；置換されていてもよい低級アルキ基；置換されていてもよい低級アルコキシ基；低級アルキル基又はアミノ保護基から選

ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基；又は置換されていてもよく、かつ塩素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する複素環；アダマンチル基；又はシクロアルキリデンアミノ基を示す）を表す。

R'は置換されていてもよいアリール基；置換されていてもよく、かつ塩素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基；又は置換されていてもよく、か

つ塩素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する複素環基を表す。

R'は置換されていてもよいアリール基；置換されていてもよく、かつ塩素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する芳香族複素環基；又は- NR^{11} -；

又は- CO(Y) ，R''（ここで、Yは酸素原子；アルキル基；アラルキ基；水酸基；

アルコキシ基；アリール基；又はアミノ保護基を示す）を、

R'は0又は1を、

R''は水素原子；水酸基、アルコキシ基、アルコキシアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボニル基、アシルオキシ基、カルボキシル基、塩素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有する複素環基又はアミノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基（ここで、アミノ基はアルキル基、アリール基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基（ここで、アミノ基はアルキル基、アリール基、アラルキル基又はアミノ保護基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基；置換されていてもよいアルケニル基；置換されていてもよいアルキ

ニル基；置換されていてもよいシクロアルキル基；置換されていてもよいアリール基；置換されていてもよいシクロアルキ基；置換されていてもよいアリール基；置換されていてもよいシクロアルキリデンアミノ基を示す）を表す。

Mはアリーレン基を示す。

Xは酸素原子；硫黄原子；又は-NH-を示す。

R'、R'、R'又はR'から選ばれる少なくとも1つの記号が、下記定義を満足するものであることを特徴とする請求の範囲第1-3項記載のアミド化合物。

R'は酸素原子；硫黄原子；又は-NH-を示す。

R'、R'の少なくとも一つは水素原子ではない；水酸基；ハロゲン原子；又

は- O-CO-R^{111} （ここで、R¹¹¹はアミノ基、アシルオキシ基又はベニジルオキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級アル

キル基；又は低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル基を示す）を示す。

R'は水素原子を示す。

mは1を示す。

R'はフェニル基を示す。

R'は- COO-R^{111} （ここで、R¹¹¹は水素原子；水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アシルオキシ基、ビペラシニル基、又は低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアルキル基；低級アルキル基で置換されていてもよいシクロヘキシル基；アラルキ基；低級アルキル基で置換されていてもよいビヘリジル基；アダマンチル基；又はシクロヘキシリデンアミノ基を示す）を示す。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/JP96/02305

1.5. 薬学的に許容される粗体及び請求の範囲第1～10項のいずれかに記載のアミド化合物又はその薬学的に許容される酸付加塩を含んでなる医薬組成物。

1.6. 請求の範囲第1～10項のいずれかに記載のアミド化合物又はその薬学的に許容される酸付加塩を有効成分とする炎症性サイトカイン産生抑制剤。

1.7. 請求の範囲第1～10項のいずれかに記載のアミド化合物又はその薬学的に許容される酸付加塩を有効成分とする炎症性疾患の為の治療又はその予防薬。

Electronic data base consulted during the international search (name of data base not, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER	
A	Int. C16 C07C35/60, 279/08, C07D211/34, 241/04, 295/08, 295/10, 263/58, 271/06, A61K31/215, 31/445, 31/495
According to International Patent Classification (IPC) or in both national classification and IPC	
B. FIELDS SEARCHED	
B	Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. C16 C07C35/60, 279/08, C07D211/34, 241/04, 295/08, 295/10, 263/58, 271/06, A61K31/215, 31/445, 31/495
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched	

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category	Claim(s) or document, with indication, where appropriate, of the relevant passage
X	JP, 63-238051, A (Showa Denko K.K., Yusuke Okamoto), October 4, 1988 (04. 10. 88); Claim pages 5 to 11 (Family: none)
X	JP, 63-239256, A (Showa Denko K.K., Yusuke Okamoto), October 5, 1988 (05. 10. 88); Claim: pages 6 to 16, 20 to 22 (Family: none)
X	JP, 48-18241, A (Imperial Chemical Industries Ltd.), March 7, 1973 (07. 03. 73); Claim: page 2; page 5, lower left column; page 8, upper left column & GB 1391444, A page 8, upper left column & CH, 573393, A & CH, 575508, A

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	T* Later documents published after the international filing date or priority date and not in contradiction with the principle of novelty identifying the technical features claimed in the patent or utility model application.
* documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	
* ¹ earlier documents not published or filed before the international filing date of the patent or utility model application, but which disclose the same invention as does the document in question and which may therefore be cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified)	
* ² documents pertaining to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
* ³ documents published later than the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual commencement of the international search	November 7, 1996 (07. 11. 96)	Date of mailing of the international search report	November 19, 1996 (19. 11. 96)
Name and mailing address of the ISV	Japanese Patent Office	Authorized officer	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

修正された用紙(余白第19条)

